FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1974 N° 31

LA PREGNANOLONE CONSIDEREE DANS LE RAPPORT PREGNANDIOL / PREGNANOLONE

ESSAI DE CORRELATION CLINIQUE PENDANT LA GROSSESSE

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 20 Juin 1974.

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

LAUMOSNE Jacques

né le 26 mai 1943 à BAYONNE (Pyrénées Atlantiques)

** **

**

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0012

F A C U L T E D E M E D E C I N E

Personnel de la Faculté

Monsieur J.B. BOUHEY : Doyen

Monsieur A. MARIN : Assesseur

Monsieur R. PUTELAT : Assesseur

Monsieur J.P. DIDIER : Assesseur

Monsieur J. GUERRIN : Assesseur

Monsieur J. GUYOT : Professeur honoraire

Monsieur F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogénèse :	P. BARRY
Anatomie pathologique et carcinologie :	F. CABANNE
Biochimie :	P. PADIEU
Clinique chirurgicale :	H. VIARD
Clinique médicale :	P. CORTET
Clinique obstétricale :	J. JAHIER
Clinique médicale infantile :	M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique :	J. BALLIVET
Histologie, Embryologie cytogénétique :	G. RUCART
Médecine légale et toxicologie :	A. MARIN
Pathologie chirurgicale :	C. FERRY
Pathologie médicale :	R. PUTELAT
Physiologie :	J. KLEPPING
Biophysique :	P. GAILLIARD
Sémiologie médicale :	J.B. BOUHEY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique :	R. MICHIELS
Biochimie :	J. DEDREUX
Hépatologie, Gastro-entérologie :	Cl. KLEPPING
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène :	M. CARON
Maladies infectieuses :	F. DESTAING
Parasitologie :	Mme Y. ROUGET

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie :	P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse :	J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie :	B. CAILLARD
Carcinologie :	J. GUERRIN
Chirurgie générale :	P. AUPECLE
	S. BRIET
	N...
Gynécologie et Obstétrique :	J. SALASC
	FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang :	A. DUZER
Médecine et Chirurgie expérimentale et comparées Immunologie :	F. MARTIN
Médecine interne :	M. GAUDET
	P. LOUIS
	G. RIFLE
Nephrologie :	N...
Neurochirurgie :	A. THIERRY
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstruction :	N...
Pédiatrie et Génétique médicale :	J.L. NIVELON

Pharmacologie :	A. ESCOUSSE
Physiologie :	J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie :	L. JEANNIN
Radiologie, radiodiagnostic :	J.P. MABILLE M. WEILLER
Radiologie, radiothérapie :	J.Cl. HORIOT

Professeur associé

Biochimie :	W. MOMMAERTZ

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie :	J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie :	P.G. MOREAU
Urologie :	R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Professeur J. JAHIER

Membres : Professeur P. PADIEU
: Docteur A. ESCOUSSE
: Docteur J.P. FELMAN

A mon fils Cédric

A ma femme

L'amitié et le dévouement de cet être d'exception font chaque jour mon bonheur.

A mes beaux-parents

Leur affection et leur aide constante, toujours présentes aux moments les plus difficiles, m'ont été précieuses.

A toute ma famille

A Monsieur E. BENOIT .

A notre Président de thèse le Professeur J. JAHIER .

Nous avons admiré dans son Service ses qualités d'organisateur
l'originalité de ses vues et l'acuité de son esprit.
Il a, avec indulgence, soutenu et guidé nos travaux, prodigue
de sa peine, à tous moments son aide nous a été précieuse
La confiance qu'il a bien voulu nous accorder nous a été un
très grand honneur .
Fier d'avoir été son élève, nous voudrions qu'il trouve ici
le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect

A Monsieur le Professeur P. PADIEU

C'est grâce au laboratoire qu'il dirige que nous avons pu réaliser ce travail .

Il nous a accueilli avec bienveillance parmi son équipe.

Nous avons découvert près de lui l'esprit et les méthodes de la recherche scientifique.

Impressionné par son grand savoir et ses qualités humaines, nous lui savons gré du temps passé près de lui qui nous a été un enrichissement certain .

A Monsieur le Professeur ESCOUSSE .

Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à notre travail . Ses conseils nous ont été d'un grand secours .

A Monsieur le Docteur FELDMAN J.P.

qui nous a fait l'honneur de juger ce travail.

Nous lui sommes reconnaissant de l'enseignement qu'il nous a prodigué .

A Monsieur le Professeur BARON .

Son dynamisme et sa virtuosité dans son art sont restés dans notre souvenir, de même la sollicitude dont il a su faire preuve à notre égard.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse estime .

A Monsieur le Professeur MORIN

Nous avons vu dans son Service s'éveiller notre vocation de gynécologue accoucheur .

Nous avons toujours trouvé près de lui un appui précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre gratitude .

A Monsieur le Docteur BARRIER

Nous le remercions de son enseignement et de l'appui qu'il a bien voulu nous prêter .

A Monsieur le Docteur Ph. CRIMAIL

Il a bien voulu nous accueillir dans son Service .

La qualité de son enseignement nous a permis d'acquérir les notions fondamentales de cette spécialité qu'il nous a appris à aimer.

Sa valeur professionnelle et ses qualités d'homme nous furent exemplaires.

Nous nous souviendrons toujours de ce temps avec émotion.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur POULET

Il a su nous transmettre l'amour de l'obstétrique.

Il nous a fait bénéficier de l'enseignement qu'il tenait des plus grands Maîtres .

Qu'il soit ici remercié .

A Monsieur le Docteur DESGRES

dont nous avons pu apprécier la remarquable compétence.

Nous gardons le meilleur souvenir du temps passé près de lui.

Nos discussions fécondes furent le point de départ de ce travai

A Monsieur le Docteur BEGUE

Nous le remercions de sa collaboration .

A Monsieur le Docteur PELIKAN

Sa riche documentation nous a été précieuse .

A " L'Equipe du IIIème étage de la Maternité "

A Madame A. ROUGET .

TABLE des MATIERES

1ère PARTIE - RAPPEL DU METABOLISME DE LA PROGESTERONE PAR L'UNITE FOETO-PLACENTAIRE ET LE COMPARTIMENT MATERNEL .

Synthèse de la progestérone par le placenta ..... p. 3
Métabolisme de la progestérone au niveau du placenta ..... p. 5
Métabolisme de la progestérone placentaire par le foetus ..... p. 7
Devenir des métabolites de la progestérone d'origine foetale au niveau du placenta ..... p. 12
Devenir de la progestérone et de ses métabolites en provenance de l'unité foeto-placentaire dans le compartiment maternel ..... p. 15
Résumé des données de la littérature quant à l'excrétion urinaire de la prégnanolone ..... p. 18

2ème PARTIE - PRESENTATION DE NOS RESULTATS

Etude de la prégnanolone pendant la grossesse ..... p. 25
Etude de la prégnanolone pendant la grossesse pathologique .... p. 26
Etude de la prégnanolone en fonction du poids de naissance de l'enfant ..... p. 28
Etude du rapport J pendant la grossesse ..... p. 32
Etude du rapport J en fonction du poids de naissance ..... p. 34
Etude du rapport J en fonction de la pathologie gravidique ... p. 37
Comparaison de la valeur pronostique du rapport J et de l'estriol urinaire ..... p. 40
Intérêt pratique du rapport J ..... p. 42
Etude de l'évolution du rapport J pendant la gestation tentative d'explication physio-pathologique ..... p. 43

CONCLUSION ..... p. 50

BIBLIOGRAPHIE ..... p. I

TABLEAU DES RESULTATS ..... p. VI

ANNEXE ..... p. XXX

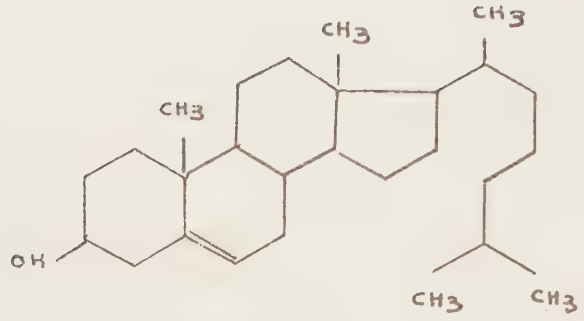
I N T R O D U C T I O N

Le but de ce travail est d'étudier l'existence éventuelle d'une corrélation entre le déroulement de la grossesse et le taux de sécrétion urinaire de deux stéroïdes, le prégnandiol et la prégnanolone, considérés dans le Rapport PREGNANDIOL/PREGNANOLONE .

Nous ferons tout d'abord un rappel du métabolisme de la progestérone dans l'unité foeto-placentaire et le comportement maternel pendant les deux derniers trimestres de la gestation en essayant de dégager les voies métaboliques actuellement admises, en nous limitant à l'étude des seuls métabolites de la progestérone qui peuvent conduire à l'excrétion dans les urines maternelles des dérivés Prégnandiol et Prégnanolone . Nous délaisserons, en particulier, le métabolisme des corticostéroïdes, des androgènes et des oestrogènes .

Puis nous résumerons les travaux des auteurs qui, récemment, se sont attachés à l'étude de la Prégnanolone et de son excrétion urinaire en tant qu'index de l'évolution de la gestation.

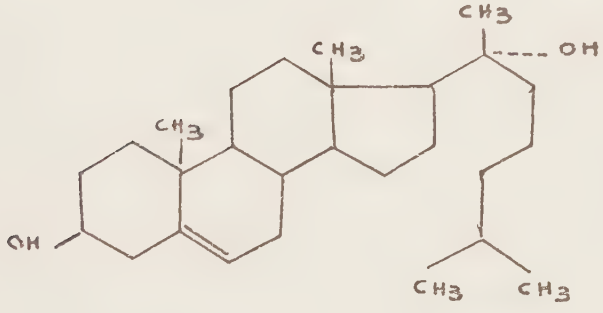
Nous présenterons, ensuite, notre étude personnelle, c'est-à-dire l'étude de l'excrétion urinaire de la prégnanolone pendant la grossesse considérée dans le Rapport Prégnandiol/Prégnanolone, rapport que nous appellerons J pour la commodité de l'exposé.



Cholestérol

NADPH + H^+ + O_2

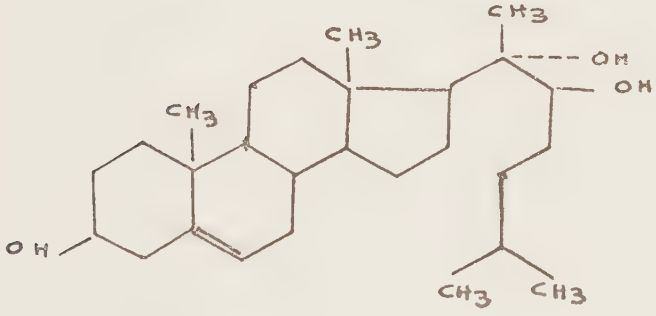
$NADP^+$



20α hydroxy cholestérol

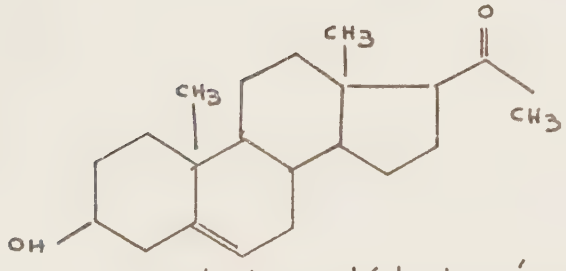
NADPH + H^+ + O_2

$NADP^+$



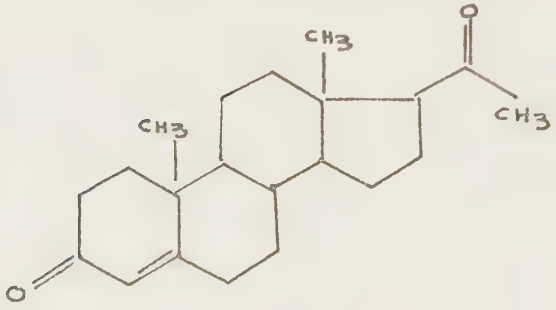
20_22 dihydroxy cholestérol

Cholestérol desmolase



Prégnénolone

3β hydroxy déshydrogénase
Δ 5→ Δ 4 céto isomérase



Progestérone

SYNTHESE de la PROGESTERONE par le PLACENTA

Nous admettons, avec la majorité des auteurs, que la source principale de la progestérone pendant la gestation, du moins après la 6ème semaine, est le placenta (ZANDER 1959 (50)) . Cette synthèse peut, en effet, commencer dès la 6ème semaine de gestation car le placenta a acquis l'équipement enzymatique nécessaire (44, 45).

Son précurseur peut être théoriquement l'acétate (DICZFALUSY 1962) . Mais, en fait, la majorité des auteurs admettent aujourd'hui qu'à " mi-gestation ", in vivo, le placenta utilise le cholestérol d'origine maternelle pour faire la synthèse de la progestérone . La chaîne biosynthétique est schématisée sur le Figure ci-contre .

A partir du cholestérol l'hydroxylation en 20 donne le 20 hydroxy-cholestérol par l'action d'une 20 cholestérol hydroxylase spécifique en présence de NADP H2 et d'02 moléculaire ; ensuite, une hydroxylation en 22 donne le 20 , 22 dihydroxy-cholestérol qui par l'action d'une 20 , 22 desmolase mitochondriale donne l'acide isocaproïque et la prégnanolone . La prégnanolone va devenir la progestérone après l'action d'une 3 β ol deshydrogénase qui réduit la fonction alcool en une 3 cétone en présence de NAD , puis d'une $\triangle 5 \longrightarrow \triangle 4$ 3 céto isomérase qui fait migrer la double liaison avec transfert d'un proton intra-moléculaire.

En fait, c'est le devenir de cette progestérone placentaire qui nous intéresse le plus ici. Cette progestérone peut être métabolisée localement par le placenta, elle peut être métabolisée dans le compartiment

foetal, elle a une action localisée au niveau du myomètre, elle va passer ensuite, ainsi que ses métabolites, dans la circulation maternelle .

METABOLISME de la PROGESTERONE au NIVEAU du PLACENTA

Diverses approches expérimentales ont permis, ces dernières années, de préciser ce point : incubations d'homogénats ou de coupes minces de placenta en présence de précurseurs marqués, perfusions placentaires, cultures cellulaires à partir d'explants (in SOLOMON (33) 1966), de sorte que le métabolisme de la progestérone est actuellement mieux connu.

A partir de la progestérone le placenta peut former de la 20 α, de la 20 β hydroxy-progestérone, de la 6 β hydroxy-progestérone. Ces conversions sont, à l'heure actuelle, parfaitement étayées par des expériences formelles (BERLINER 1956 - LITTLE 1959 (in 33) (6) (27) (9) .

Mais d'autres transformations ont été évoquées telle que la formation de 17 α hydroxy-progestérone, d'androstenedione, de 16 α hydroxy-progestérone . Ces transformations demandent encore aujourd'hui des confirmations (27) (44) (45) d'autant que si ces métabolites ont bien été individualisés au niveau du placenta cela ne préjuge pas leur formation in loco (NISSIM 1952 - PION 1965 - SOBREVILLA 1964 - in SOLOMON (33) 1966) .

Il ne semble pas que le placenta puisse aller plus avant dans le métabolisme de la progestérone. Il ne peut, en particulier, pas réaliser la réduction en 3 ou la réduction en 5 , du moins avec la progestérone comme substrat (27) (51) .

Au total, nous retiendrons que : le métabolite majeur de la progestérone placentaire est la 20 α hydroxy-progestérone (27) (29) .

La progestérone placentaire est transmise au foetus (ZANDER - RUNNEBAUM 1961 - 1962) . La voie empruntée est essentiellement la veine ombilicale encore qu'il ne soit pas sûr que cette voie soit la seule.

La quantité de progestérone placentaire, qui parvient au foetus a été diversement appréciée par les auteurs :

- 75 mg. par 24h , à terme pour ZANDER (60) ,
- 63 microg. pour 100 ml, de plasma par LAATIKAINEN (21) ,
- pour HARBERT (1964) le foetus peut métaboliser 30 microg. de progastérone pour 100ml de plasma qui lui parvient via la veine ombilicale.

Par cette voie le foetus va recevoir également de la prégnénolone en quantité actuellement mal connue mais qui va constituer un précurseur du métabolisme hormonal de la cortico-surrénale foetale.

Il est également probable que le foetus reçoive des quantités faibles de 20 α hydroxy-progestérone et de 6 β hydroxy-progestérone.

Nous arrivons à un chapitre essentiel : le métabolisme par le foetus de la progestérone.

METABOLISME de la PROGESTERONE PLACENTAIRE par le FOETUS

Ces dernières années nos connaissances ont bénéficié de la possibilité qu'ont eue certaines équipes de recherche d'étudier in vivo le foetus obtenu lors d'avortements thérapeutiques . A ce sujet deux types d'expérimentations sont à distinguer :

1°) l'étude de la radioactivité retrouvée dans chaque organe foetal après une injection unique d'une dose connue de progestérone marquée qui s'oppose
2°) à l'introduction de précurseurs marqués au moyen d'une perfusion continue avec étude différentielle de la radioéctivité dans les organes et le liquide de perfusat, méthode qui paraît plus proche de la physiologie.

Ces expériences ont été réalisées chez des sujets entiers ou ayant subi qui, une surrenalectomie (49) , qui la ligature des vaisseaux hépatiques (52) , ce qui permet de différencier l'influence de ces organes dans la production des hormones stéroïdes .

LE ROLE DU FOIE FOETAL DANS LE METABOLISME DE LA PROGESTERONE D'ORIGINE PLACENTAIRE

Le foie foetal semble être l'organe qui capte la progestérone placentaire, du moins la plus grande partie (5) (24) (52) .

Chez un foetus vivant obtenu par hystérotomie lors d'un avortement thérapeutique, si l'on injecte dans la veine ombilicale une quantité connue de progestérone marquée, 80% de la radioactivité due aux stéroïdes non conjugés, va être retrouvée au niveau du foie (22) (52) . Après une même injection pratiquée chez un foetus dont on a lié les vaisseaux

hépatiques, la radioactivité retrouvée n'est plus que de 5 % (52) .

Quelle est exactement l'activité métabolique du foie foetal ? L'hydroxylation en 16 de la progestérone est un problème très discuté . Pour certains auteurs l'hydroxylation en 16 de la progestérone est possible dans le foie, mais pour un pourcentage faible en fait (14) (17) (32) (44) .

Ainsi l'injection par la veine ombilicale de prégnénolone marquée permet de retrouver de faibles quantités de 16 α hydroxy-prégnénolone dans le foie foetal, de même l'injection de progestérone marquée, mais la quantité de 16 α hydroxy-progestérone obtenue est extrêmement réduite et représente moins de 2% de la radioactivité retrouvée au niveau du foie (22) . Il est à noter qu'on n'en trouve pas dans le liquide de perfusion d'un foetus préalablement surrénalectomisé et perfusé dans les mêmes conditions (49) , ce qui semble prouver que la 16 α hydroxylation est, en fait, d'origine surrénalienne . De même, la 17 α hydroxylation s'effectue en dehors du foie . Par contre , la 14 et 15 α hydroxylation existe au niveau du foie et des travaux récents ont souligné la valeur pronostique que pourraient avoir les stéroïdes urinaires hydroxylés en 14 et 15 (17) .

Le métabolite essentiel, au niveau du foie, est la 20 α hydroxy-progestérone, sur ce point la majorité des auteurs s'accorde . C'est le métabolite quantitativement le plus important que l'on isole au niveau du foie après injection unique ou perfusion de progestérone marquée. Il représente, à lui seul, de 30 à 50% de la radioactivité totale injectée . Vient ensuite le prégnanolone (14) (6) (52) en quantité notable et le prégnandiol (14) (22) (27) qui a pu être évalué, par certains auteurs, à 25% de la radioactivité (33) injectée dans certaines conditions expérimentales - chiffre modéré par les

mêmes auteurs qui précisent que dans les conditions physiologiques la part foetale de l'excrétion du prégnandiol urinaire n'excède pas 10 %-.

Ceci pour les métabolites de la progestérone sous forme libre forme qui est prédominante puisqu'elle a pu être appréciée à 80% de la totalité des métabolites (24) (52) . Mais on retrouve certains d'entre eux sous forme conjugée et il semble que le foie foetal puisse produire du sulfate de prégnanolone, du sulfate de prégnandiol, du glucuronide de prégnandiol (6) (33) .

ROLE DE LA SURRENALE FOETALE

La surrénale foetale a un rôle extrêmement important dans la génèse des cortico-stéroïdes (17), des androgènes précurseurs des oestrogènes, mais le seul métabolite que nous retiendrons est la 20 α hydroxy-progestérone et il ne semble pas que la production de ce corps soit très abondante. La surrénale foetale n'a qu'un rôle mineur dans la productio de prégnandiol et de prégnanolone retrouvés dans l'urine maternelle. Citons cependant la 17 α hydroxy-prégnénolone (14) sous forme de sulfate et la 17 α hydroxy-progestérone sous forme libre (33) pouvant conduire à l'excrétion de prégnanétriol (5 β prégnane - 3 α 17 α - 20 α triol).

LE TESTICULE FOETAL

quant à lui peut fournir :

. de la 20 α hydroxy-progestérone, mais, également

. de la 17 α hydroxy-progestérone, ainsi que

. de la progestérone hydroxylée en 17 et 20 (33) (6) (52) ,

TANDIS QUE L'OVAIRE

ne fournit que de la 20 α hydroxy-progestérone (BLOCH 1964

in (33) (6) (52) .

ON RETROUVE EGALEMENT DANS LES AUTRES ORGANES DU FOETUS

divers métabolites hydroxylés de la progestérone. Dans tous les organes la 20 α hydroxy-progestérone est, là encore, le métabolite quantitativement dominant . Mais d'autres sont également retrouvés (6) (33) (52) .

Ainsi on décèle :

- dans le poumon de la prégnanolone, de la 3 β hydroxy 5 α -prégnane-20-one, de la 6 β hydroxy-progestérone ,
- dans le rein de la prégnanolone, de la 3 β hydroxy 5 α-prégnane-20-one , de la 6 β hydroxy-progestérone, de la 16 α hydroxy-progestérone ,
- dans l'intestin de la 20 α hydroxy-progestérone et de la prégnanolone.

On a pu d'ailleurs établir une spécificité de conversion des dérivés en fonction des différents organes (7) (9) . Les dérivés 3 α hydroxy 5 β hydro se retrouvent essentiellement dans le foie et l'intestin ; les dérivés 3 β hydroxy 5 α hydro , dans le poumon et le rein , le foie et les surrénales, à un degré moindre, paraissant les sites de productions les plus actifs, du moins dans le cadre restreint que nous avons choisi d'étudier, c'est-à-dire les métabolites de la progestérone.

QUELLE EST L'EXCRETION FOETALE DES METABOLITES DE LA PROGESTERONE ?

Les métabolites de la progestérone formés dans le compartiment foetal vont revenir vers la mère pour une part à travers le liquide amniotique et les membranes (LEVITZ 1966) (22) , mais la plus grande partie à travers le cordon ombilical vers le placenta. Nous pouvons nous en faire une idée en considérant les stéroïdes isolés dans le liquide de perfusion des foetus " préviables " obtenus lors d'avortements thérapeutiques et perfusés par une solution saline véhiculant de la progestérone marquée . On recueille alors : de la progestérone, de la prégnanolone, de la 16 α hydroxy-progestérone et de la 20 α hydroxy-progestérone, ainsi que d'autres produits mal identifiés (ZANDER 1962) (33) .

Deux études récentes des métabolites retrouvés dans le cordon ombilical à terme ont d'ailleurs précisé ce point (FRANCE 1971 - LAATIKAINEN 1972) (21) .

Il semble que les dérivés hydroxylés les plus importants quantitativement qui reviennent du foetus vers le placenta soient :

- la 16 α hydroxy-progestérone ,
- et la 20 α hydroxy-progestérone .

AU NIVEAU DU PLACENTA CONSIDERONS LE METABOLISME DE LA 20 α HYDROXY-PROGESTERONE

Le métabolisme de la 20 α hydroxy-progestérone au niveau du placenta est bien connu depuis ZANDER (1961) (27) (29) .

La 20 α hydroxystéroïde deshydrogénase placentaire que l'on trouve dans le culot de centrifugation des cellules placentaires réoxyde la 20 α hydroxy-progestérone en progestérone, cette transformation étant fonction du pH , facilitée à pH élevé , elle persiste néanmoins à pH 5,5 (51) (52) .

Par ailleurs, au pH physiologique il n'y a pas de transformation de la progestérone en 20 α hydroxy-progestérone au niveau du placenta (ZANDER 1961 - 1964) .

Nous noterons, en outre, que si le placenta perfusé in vitro avec de la 20 α hydroxy-progestérone peut produire de petite quantité de 6 β hydroxy-progestérone, il ne peut produire de prégnandiol et de prégnanolone (ZANDER 1961 - PALMER 1961) (27) .

Au total, le placenta réoxyde la 20 α hydroxy-progestérone en progestérone mais il ne semble pas qu'il puisse fournir de la prégnanolone et du prégnandiol, ces deux derniers métabolites, d'origine foetale, ne feront que le traverser.

DEVENIR DE LA PROGESTERONE ET DE SES METABOLITES EN PROVENANCE DE L'UNITE FOETO-PLACENTAIRE DANS LE COMPARTIMENT MATERNEL

1° . UTERUS

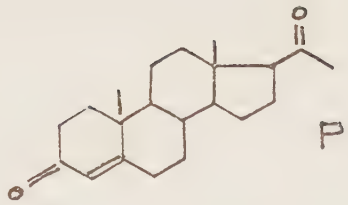
Le premier organe maternel qui va être intéressé, tant par la progestérone d'origine placentaire que par la progestérone ou ses dérivés métaboliques d'origine foetale, va être le muscle utérin réceptacle de l'oeuf.

ZANDER (1972) étudie de façon extensive la concentration de la progestérone et de la 20 α progestérone au niveau du myomètre.

Il énonce un certain nombre de faits : la progestérone est à concentration constante dans l'ensemble du myomètre et évaluée à 160 ng/g de tissu sec . La concentration de 20 α hydroxy-progestérone passe de 5 ng/g à la 13ème semaine de gestation à 9 ng/g de tissu sec à la 42ème semaine.

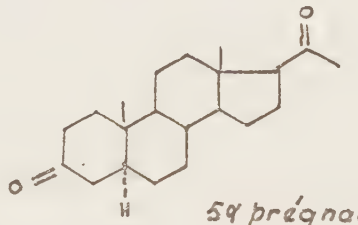
La concentration de progestérone est la même au niveau du site placentaire que du site anti-placentaire dans la grossesse à terme mais la concentration de progestérone est plus élevée au niveau du site placentaire dans la grossesse jeune. Il existe une variation parallèle de la 20 α hydroxy-progestérone et de la progestérone avec rapport entre les deux de 1/16 .

Sur le plan de la physiologie, nous rappellerons que la progestérone est le stéroïde qui a l'action myorelaxante la plus importante. La 20 α hydroxy-progestérone, la prégnanedione, la prégnanolone sont des stéroïdes actifs mais à des degrés moindres, le prégnandiol étant pratiquement dépourvu

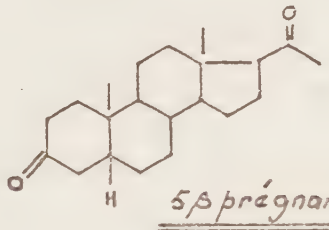


Progestérone

Δ4 stéroide α ou β réductase à NADPH

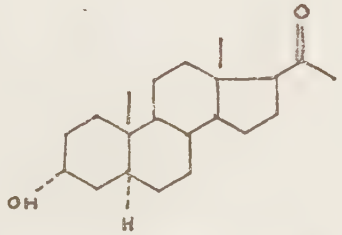


5α prégnagne 3,20 dione

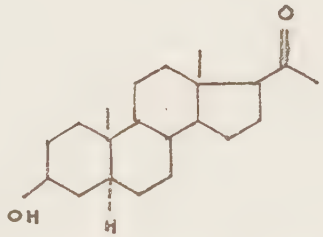


5β prégnane 3.20 dione

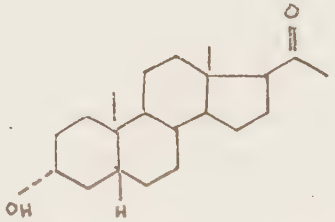
3α ou β hydroxystéroide deshydrogénase NADPH



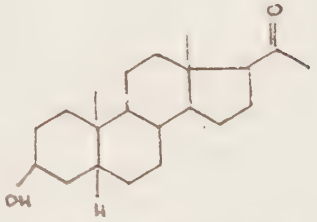
5α prégnane 3α ol 20 one



5α prégnane 3β ol 20 one

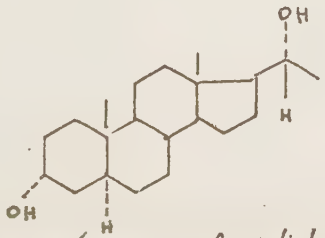


5β prégnane 3α ol 20 one

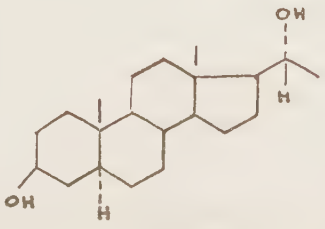


5β prégnane 3β ol 20 one

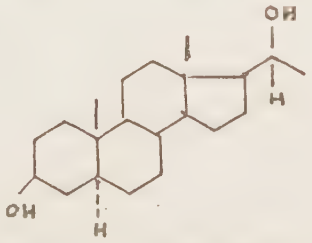
20α ou β hydroxystéroide deshydrogénase à NADH



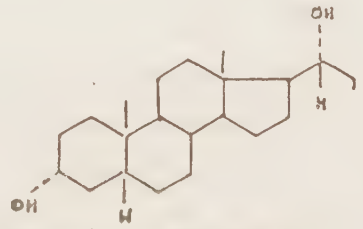
5α prégnane 3α 20α diol



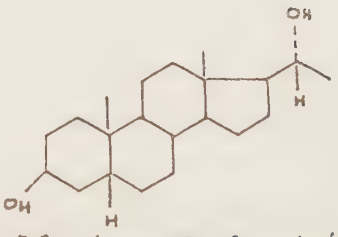
5α prégnane 3β 20α diol



5α prégnagne 3β 20β diol



5β prégnane 3α 20α diol



5β prégnane 3β 20α diol

d'action sur ce plan.

2° . METABOLISME DE LA PROGESTERONE ET DE SES DERIVES DANS LE COMPARTIMENT MATERNEL (la circulation, le foie, le cycle entéro-hépatique, le rein)

Il va parvenir dans le circulation maternelle de la progestérone, de la 20 hydroxy-progestérone, du prégnandiol, de la prégnanolone.

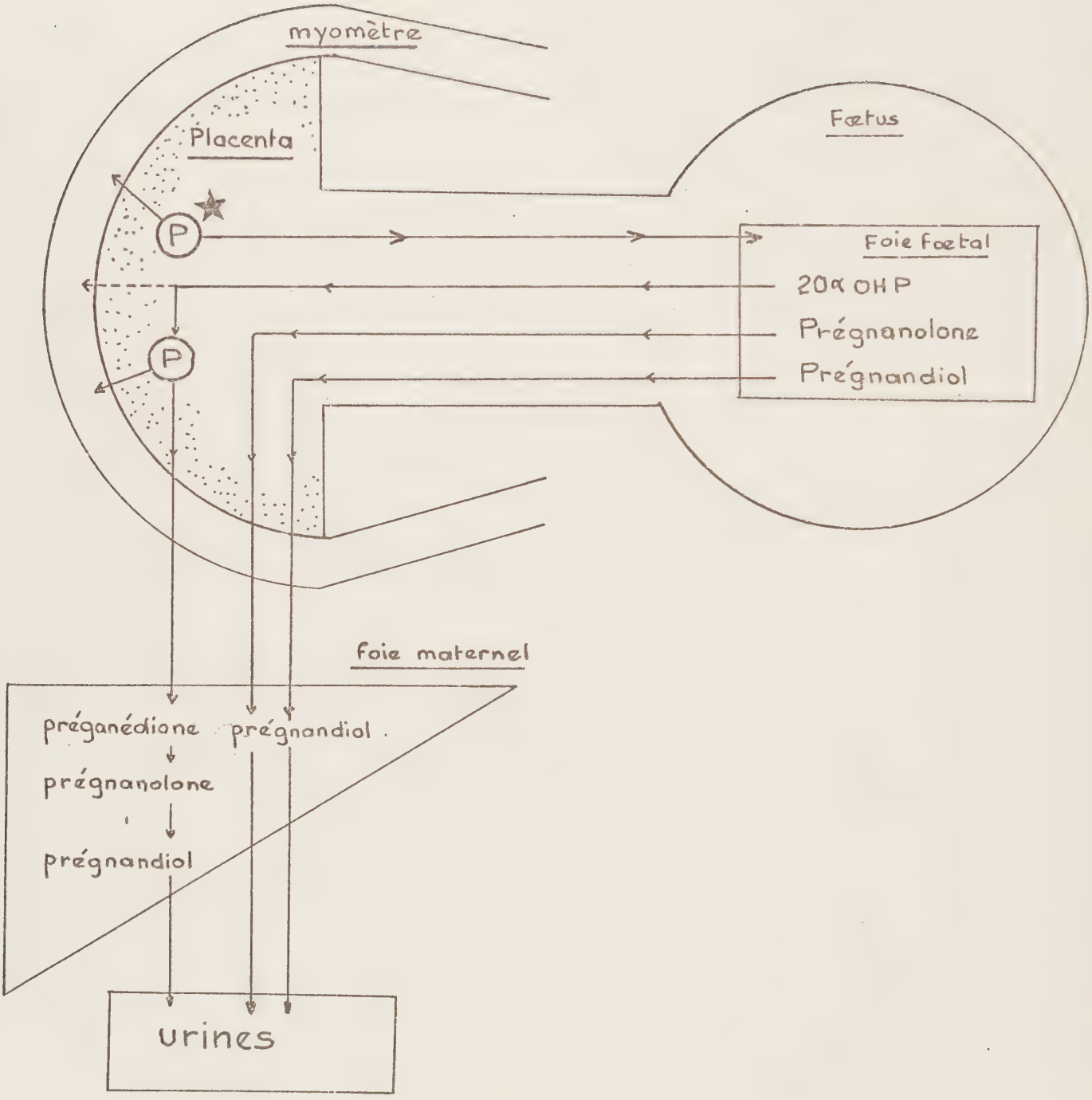
Ces stéroïdes sont, pour la plus grande partie, sous forme libre et vont parvenir au foie où ils vont subir un certain nombre de réductions (5), puis transformés en glucuronides, mono ou di-sulfate . Les activités de réduction de la progestérone seront résumées dans la figure ci-contre.

Une partie des métabolites hépatiques sera reprise par la circulation maternelle et éliminée dans l'urine.

Une partie va subir un cyclo entéro-hépatique et l'étude des stéroïdes dans la bile (LAATIKAINEN 1969) nous a apporté de nouveaux renseignements.

En effet, la route biliaire est importante et les isomères de la prégnanolone et du prégnandiol sont à haute concentration, la prégnandiol étant le métabolite le plus important (10 à 30 mg/100 ml). Ces stéroïdes véhiculés par la bile vont être déversés dans le tractus digestif puis éliminé, en partie, dans les fécès ou, pour une partie, réabsorbés et éliminés dans l'urine.

Mais il faut encore tenir compte de la flore bactérienne intestinale capable de conversion métabolique comme l'isomérisation 5 α - 5 β mais dont l'ensemble est encore très peu connu (ERIKSON 1968 - 1970 - 1972) (11) .



P : progestérone

20αOHP : 20αOH progestérone

Un schéma ci-contre résume les données principales de ce rappel.

Dans cette étude, nous avons quelque peu négligé les proportions quantitatives de stéroïdes circulant sous forme libre ou en dérivés conjugés mono-, di-sulfate ou glucuronide. C'est que les méthodes d'analyse des stéroïdes urinaires que nous utilisons pour notre étude personnelle ne font pas état du dosage différentiel des différents conjugés; tous les stéroïdes seront hydrolysés par la glucuronidase et les sulfatases du suc d'Hélix Pomatia en stéroïdes libres quelque soit leur mode de conjugaison.

Ce rappel métabolique que nous avons voulu succinct ne prétend pas faire la synthèse des connaissances actuelles, nous n'en voulons faire qu'une introduction pour une hypothèse de travail répondant à la question : Quelles sont les variations possibles des voies métaboliques qui conduisent aux stéroïdes urinaires que nous allons étudier : le prégnandiol, la prégnanolone ?

Cette hypothèse nous la développerons plus loin.

Nous présentons maintenant un résumé des travaux des auteurs qui, récemment, ont étudié la sécrétion de prégnanolone urinaire en essayant parfois d'établir une corrélation avec la clinique.

EN 1962 VAN DER MOLEN (39)

publie une étude de la sécrétion urinaire de prégnanolone et de prégnandiol.

Dans cet article, il fait l'historique de la prégnanolone et nous ne lui empruntons :

1937 MARKER et KAMM isolent la prégnanolone dans les urines de femme enceinte,

1942 PEARLMAN AND PINCUS confirment cette découverte.

D'autres auteurs MARRIAN , GOUGH , en 1946 , CREPY et MESLIN en 1959 étudient, à leur tour, ce métabolite et l'isolent comme un dérivé glucuro conjugué.

D'autres auteurs vont se pencher sur le problème de la sécrétion de prégnanolone : LIEBERMAN 1948 , DEVIS 1949 - 1951 , DAVIES et PLOTZ 1956 , DOBRINER 1948 - 1951 - 1953 , KAPPAS et GALLAGHER 1955 , MASSUDA 1957 .

Certaines conclusions tendent à avancer que la prégnanolone voit son taux de sécrétion urinaire augmenter pendant la grossesse jusqu'à 50 mg/24 heures en fin de grossesse, que son taux peut être augmenté chez les patientes porteuses d'hyperplasie surrénale ou dans la leucémie lymphoïde ainsi que dans le cancer bronchopulmonaire.

VAN DER MOLEN résume dans cet article les idées de l'époque quant à l'origine de la prégnanolone, celle-ci étant considérée comme le fruit du métabolisme de la cortico-surrénale, en particulier de la désoxy-corticostérone. Mais pour lui cette origine métabolique est douteuse car il

ne retrouve pas les taux publiés par les autres auteurs dans l'hyperplasie surrénale et, d'autre part, la stimulation par l'ACTH n'augmente pas sensiblement la sécrétion de prégnanolone.

Il publie, par ailleurs, ses résultats quant à l'excrétion urinaire de la prégnanolone et du prégnandiol pendant la grossesse ainsi que le Rapport Prégnandiol/Prégnanolone . Ces derniers chiffres, obtenus à partir de 8 dosages, sont particulièrement dispersés (5,5 - 15) .

DANS UN ARTICLE DE 1963, LACHESE, CREPY et JAYLE (19)

publient une méthode de détermination et de dosage de la prégnanolone utilisant la chromatographie sur papier et sur colonne d'alumine.

Ils étudient, à leur tour, la sécrétion de la prégnanolone pendant la grossesse, ainsi que pendant la phase lutéale, par leur propre méthode et trouvent une moyenne de 0,65 mg/24 heures au début de grossesse pour 8,2 mg de prégnandiol et, en fin de grossesse, 11,5 mg de prégnanolone pour 44,3 mg de prégnandiol par 24 heures dans une moyenne faite sur une série, puis, dans une autre série, 4,65 mg de prégnanolone pour 29,8 mg/24h de prégnandiol.

Pour ces auteurs, l'origine de la prégnanolone pourrait être la cortico-surrénale de la femme, du moins pendant la phase lutéale.

NAI - HSUAN CHANG SHEN en 1963 (26)

étudie l'excrétion urinaire de la prégnanolone, du prégnandiol et du prégnane - triol après hydrolyse de l'urine par la β glucuronidase .

Il note, en particulier, que la fraction sulfate n'est pas négligeable dans les extraits urinaires et critique la méthode de l'équipe de JAYLE .

Nous noterons, dans les résultats publiés, que le rapport entre le prégnandiol et la prégnanolone est dans les limites des valeurs que nous définirons comme normales, tant dans les grossesses normales que dans les grossesses de femmes présentant un hirsutisme.

BATRINOS en 1968 (3)

étudie la sécrétion des principaux métabolites urinaires de la progestérone pendant la grossesse . Sa technique d'analyse est basée sur la chromatographie sur papier . Certes, cette technique ne donne qu'une appréciation semi-quantitative des stéroïdes retrouvés.

Nous verrons plus loin (page 32) que les chiffres publiés par cet auteur quant à l'excrétion urinaire de la prégnanolone et du prégnandiol sont comparables à ceux que nous trouvons et que le rapport entre le taux de prégnandiol et de prégnanolone est le plus souvent dans les limites des valeurs que nous admettrons comme normales .

BAYNTON 1969 (4)

publie une méthode pour la détermination simultanée du prégnandiol, de la prégnanolone et de l'estriol . Cette méthode utilise la chromatographie gaz liquide avec un détecteur à capteur d'électrons.

Pour cet auteur, la corrélation entre le taux d'excrétion urinaire de l'estriol et le devenir clinique serait " not complete " , il

laisse entendre que le taux de sécrétion de la prégnanolone et du prégnandiol pourrait avoir une valeur diagnostique pour certains problèmes de clinique.

VAN DE CALSEYDE 1969 (38)

publie également une méthode de détermination rapide du taux de l'estriol et de la prégnanolone dans les urines de femme enceinte ; une étude clinique est annoncée.

EN 1969 VELA , ACEVEDO et CAMPBELL (1) (41)

publient une méthode d'analyse simultanée par chromatographie gaz - liquide de trois stéroïdes urinaire : la prégnanolone, le prégnandiol et le prégnane - triol .

Cette méthode , suffisamment fiable pour ces auteurs, permet , en outre, de rendre les résultats dans un délai de 24 heures .

Ces mêmes auteurs avaient publié, avec STRIEKLER , GILMORE et ARRAS , un an auparavant, une étude tentant de définir des corrélations entre la sécrétion urinaire de ces stéroïdes et le déroulement de la gestation où 170 cas , dont 107 grossesses réputées normales, sont étudiés.

Ils publient leurs résultats quant aux courbes d'excrétion de ces stéroïdes pendant la grossesse réputée normale et remarquent un parallélisme entre l'excrétion de prégnandiol et de prégnanolone chez les femmes présentant une grossesse normale.

L'analyse du groupe des grossesses pathologiques est particulièrement concluant si l'on considère les menaces d'avortement. En effet, parmi les femmes présentant une menace d'avortement sans anomalie biologique au niveau des stéroïdes étudiés, une grande majorité mène leur grossesse à

bien, inversement une anomalie biologique coïncide, le plus souvent, avec une issue vers l'interruption de la grossesse. Il est à noter que, pour ces auteurs, la prégnanolone comme le prégnandiol ne sont que le reflet de la fonction placentaire.

L'étude des grossesses compliquées de menace d'accouchement prématuré leur permet de trouver une bonne corrélation clinique entre un désordre biochimique et la pathologie et, pour eux, l'insuffisance placentaire traduite par l'excrétion hormonale basse peut induire la prématurité.

Ils retrouvent également une bonne corrélation entre les données de la biochimie et la clinique quant à la toxémie gravidique et les avortements habituels.

Ces auteurs, cependant, se refusent à tirer des conclusions trop formelles ; la seule qu'ils avancent est celle-ci : une sécrétion urinaire normale de prégnandiol et de prégnanolone est de bon pronostic quant à l'issue d'une menace d'avortement .

Nous présenterons maintenant nos propres résultats.

2ème PARTIE

Le but de ce travail est de dégager une corrélation satisfaisante entre le rapport du chiffre de sécrétion du prégnandiol et celui de sécrétion de la prégnanolone et un etat pathologique de la grossesse.

Nous avons étudié 112 dossiers en série continue, entre les années 1971 et 1974, ce qui représente les dossiers de femmes enceintes ayant accouché ou avorté à la date où nous avons décidé de commencer la rédaction de ce texte et chez lesquelles avaient été pratiqués un ou plusieurs dosages des stéroïdes urinaires comportant le résultat chiffré de l'excrétion de 17 OH - 17 oxo , prégnandiol, prégnanolone, estriol ou oestrogènes totaux pour les dosages pratiqués précocement .

Les dosages hormonaux cités sont issus de deux laboratoires pratiquant les mêmes méthodes de dosage, avec les mêmes solvants, les mêmes standards, le même matériel, le personnel ayant une formation technique identique, ce qui rend les résultats comparables.

Nous avons fait figurer, à la fin de cette étude, l'ensemble des résultats que nous avons réunis . Les 17 oxo-stéroïdes sont dosés par la méthode de PORTER et SILBER, les 17 OH par la méthode de ZIMMERMAN , le chiffre du prégnandiol et de la prégnanolone, ainsi que l'estriol est obtenu par chromatographie gaz-liquide (GLC) , le prégnandiol et l'estriol par dosage spécifique, la prégnanolone isolée à partir du fractionnement des 17 oxo-stéroïdes et des stéroïdes en C 21 non oxygénés en 21, selon la technique décrite par J. DESGRES (1974) . Cette technique fournit, en outre, un certain nombre de données qui, faisant l'objet d'une étude séparée, seront négligées ici d'autant plus qu'elles n'apportent rien à notre sujet .

Fig 1

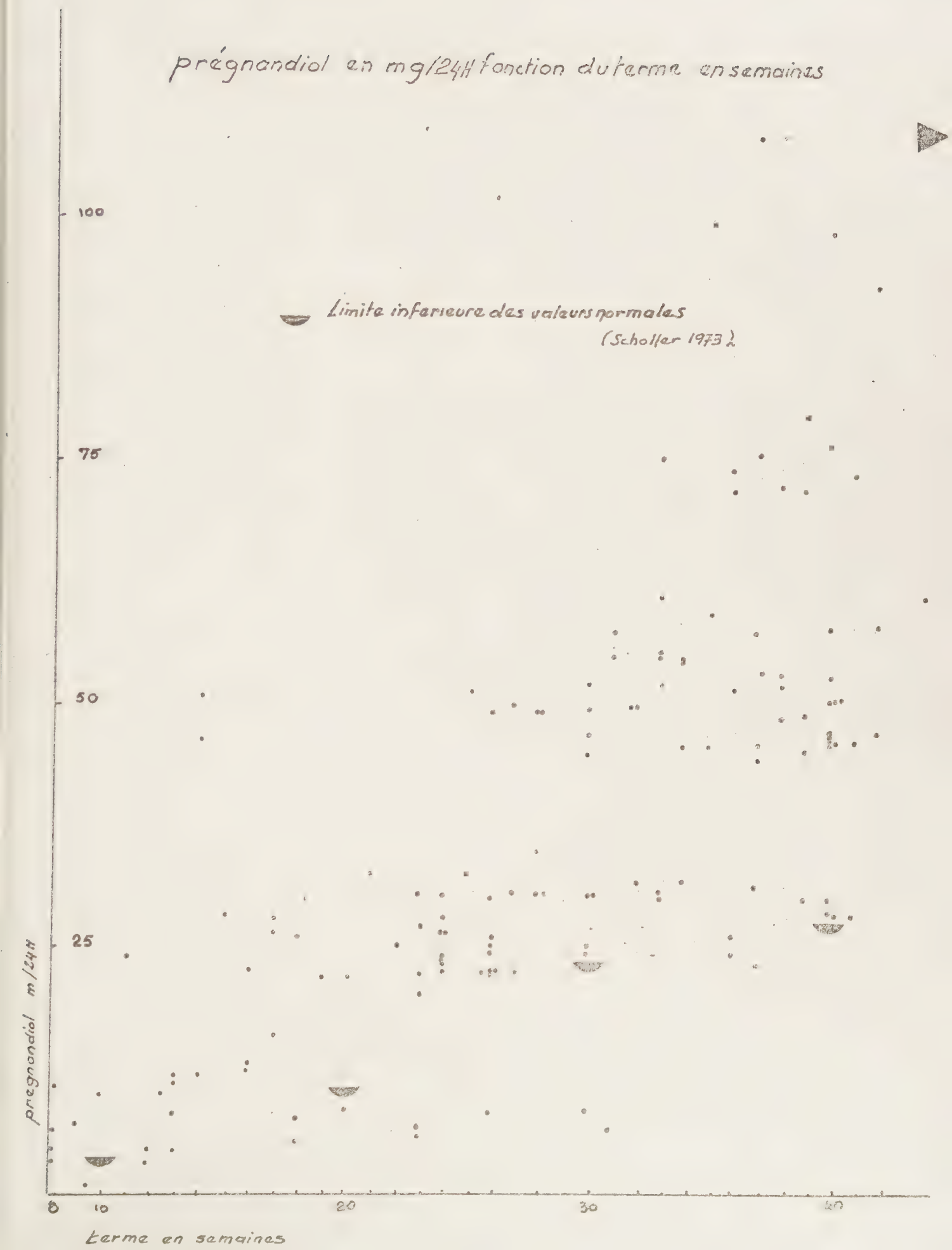
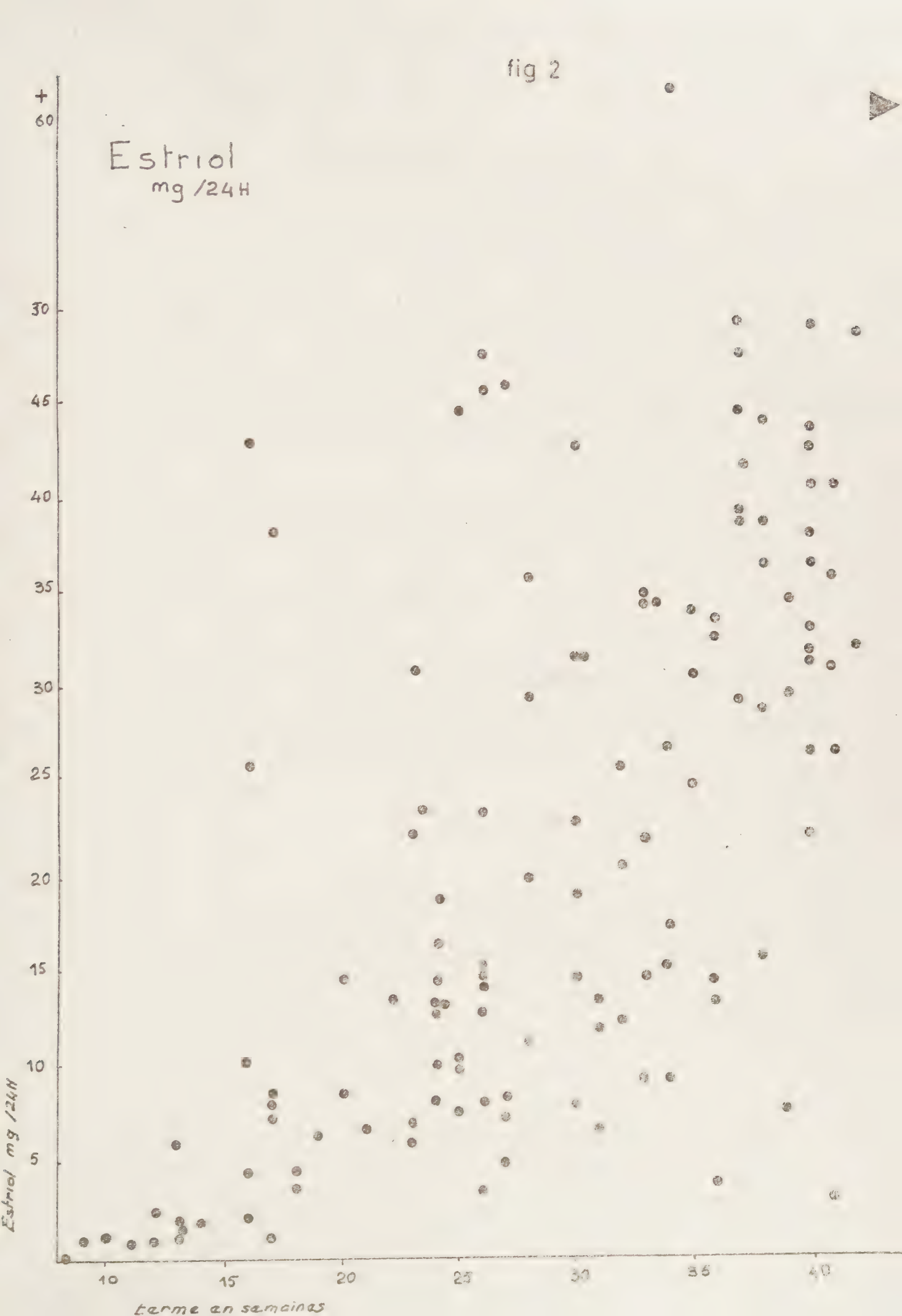

prégnandiol en mg/24H fonction du terme en semaines
100
75
50
25
0
10
20
30
40
Limite inférieure des valeurs normales
(Scholler 1973)
pregnandiol m/24H
terme en semaines

fig 2


Estriol
mg /24H
+
60
30
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Estriol mg /24H
10
15
20
25
30
35
40
terme en semaines

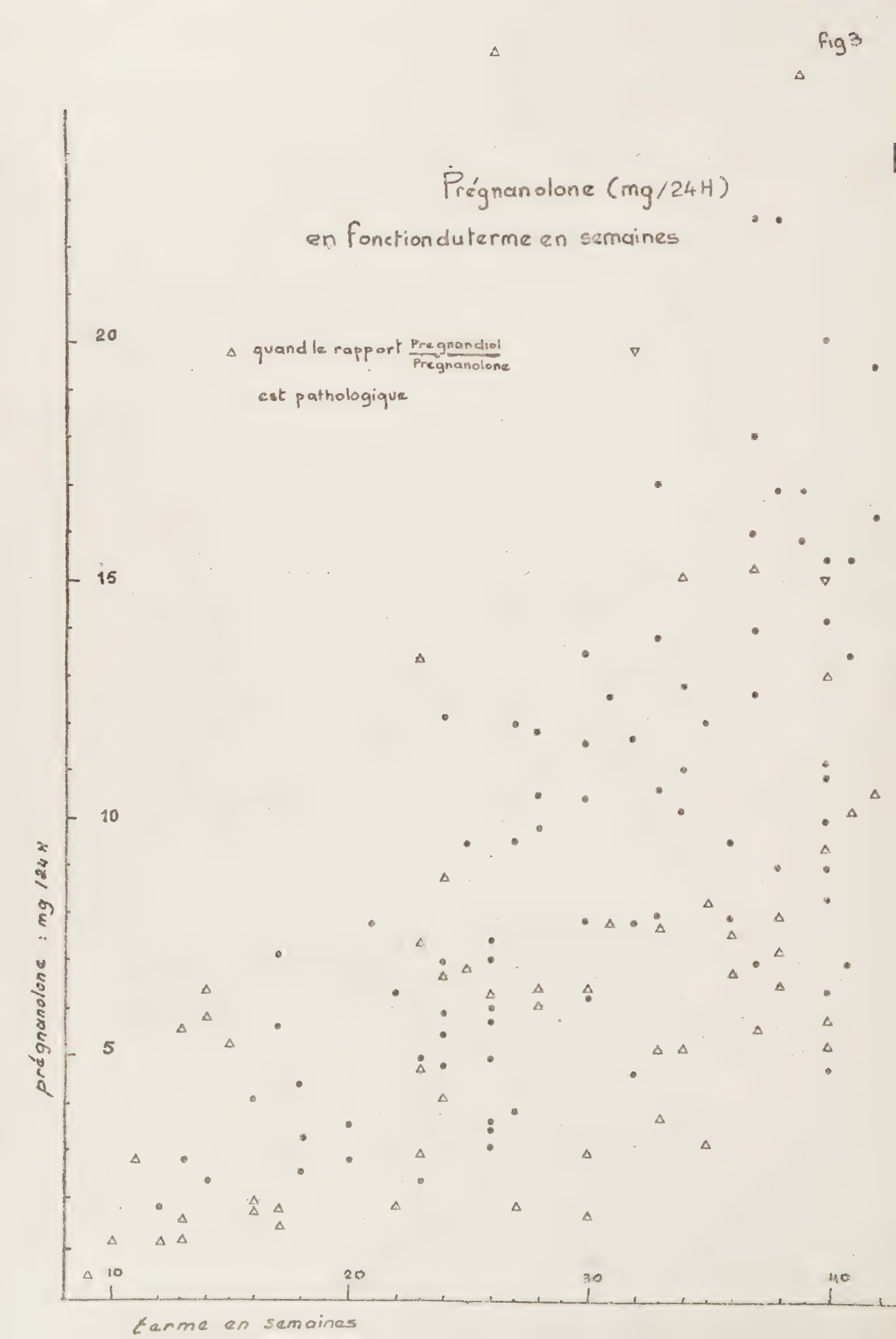
LA FIGURE 1

represente l'ensemble des taux de pregnandiol trouvé dans les urines des femmes étudiées, rapporté au terme de la gestation exprimé en semaine. Cette figure n'a que l'intérêt de montrer que ces taux sont comparables à ceux habituellement retrouvés par l'ensemble des laboratoires.

LA FIGURE 2

montre de même l'ensemble des taux d'excrétion de l'estriol urinaire . Nous voyons, là aussi, que les taux trouvés sont dans les limites de ceux publiés par les autres auteurs.

Fig 3


Prégnanolone (mg/24H)
en fonction du terme en semaines
△ quand le rapport Pregnandiol / Pregnanolone
est pathologique
20
15
10
5
10
20
30
40
prégnanolone : mg /24 H
terme en semaines

ETUDE DE LA PREGNANOLONE PENDANT LA GROSSESSE

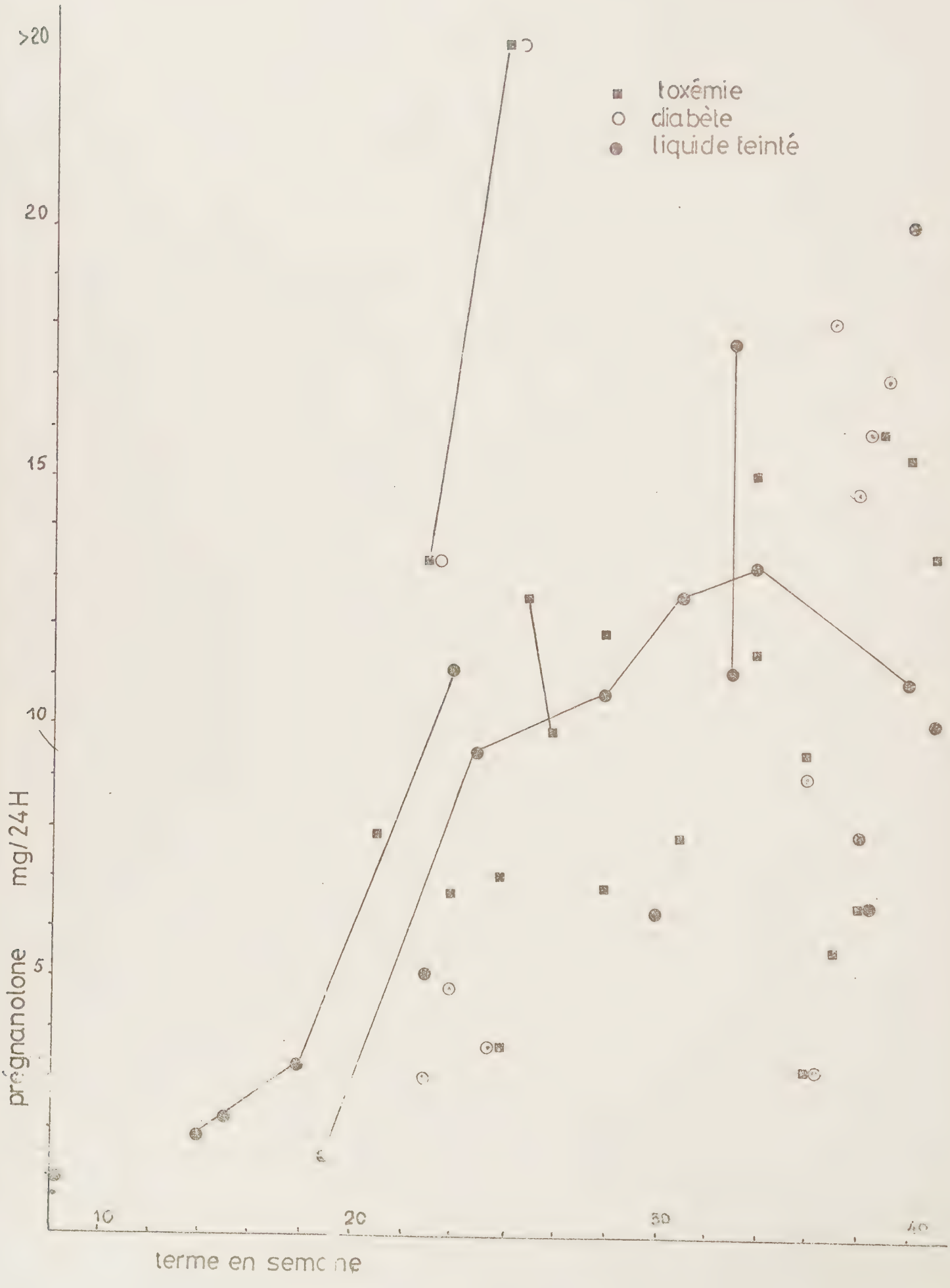
Sur la F I G U R E 3

nous avons noté le taux d'excrétion de la prégnanolone pendant la gestation rapporté au terme exprimé en semaines. Cette étude a été peu fréquemment publiée à ce jour, mais nos résultats semblent comparables à ceux des autres auteurs.

Nous rappellerons de façon plus précise les travaux de VELA et Collaborateurs (1968).

Ces auteurs pensaient que, dans le cas des interruptions précoces de la gestation en particulier, le taux de sécrétion de prégnanolone pouvait être abaissé. Cependant, de l'avis de KLOPPER les renseignements fournis par le dosage de la prégnanolone urinaire ne pouvaient être de beaucoup supérieurs à ceux que l'on obtenait par le dosage du prégnandiol ; le taux de prégnanolone n'étant que l'expression de la dégradation métabolique de la progestérone plasmatique et l'intermédiaire entre la progestérone et le prégnandiol . Nous verrons qu'il est possible, en fait, d'émettre l'hypothèse d'une voie métabolique aboutissant à la sécrétion de prégnandiol et mettant en cause le foetus.

fig 4


>20
20
15
10
5
prégnanolone mg/24H
toxémie
diabète
liquide teinté
10
20
30
40
terme en semaine

ETUDE DE LA SECRETION URINAIRE DE PREGNANOLONE DANS LA GROSSESSE PATHOLOGIQUE

Nous avons tenté d'étudier le taux d'excrétion de la prégnanolone dans certaines grossesses pathologiques. Nous avons ainsi noté le taux de prégnanolone en fonction de l'âge gestationnel, dans les grossesses associées à une toxémie, à un diabète (clinique ou chimique)ou dans lesquelles un liquide amniotique avait été constaté teinté à la rupture de la poche des eaux .

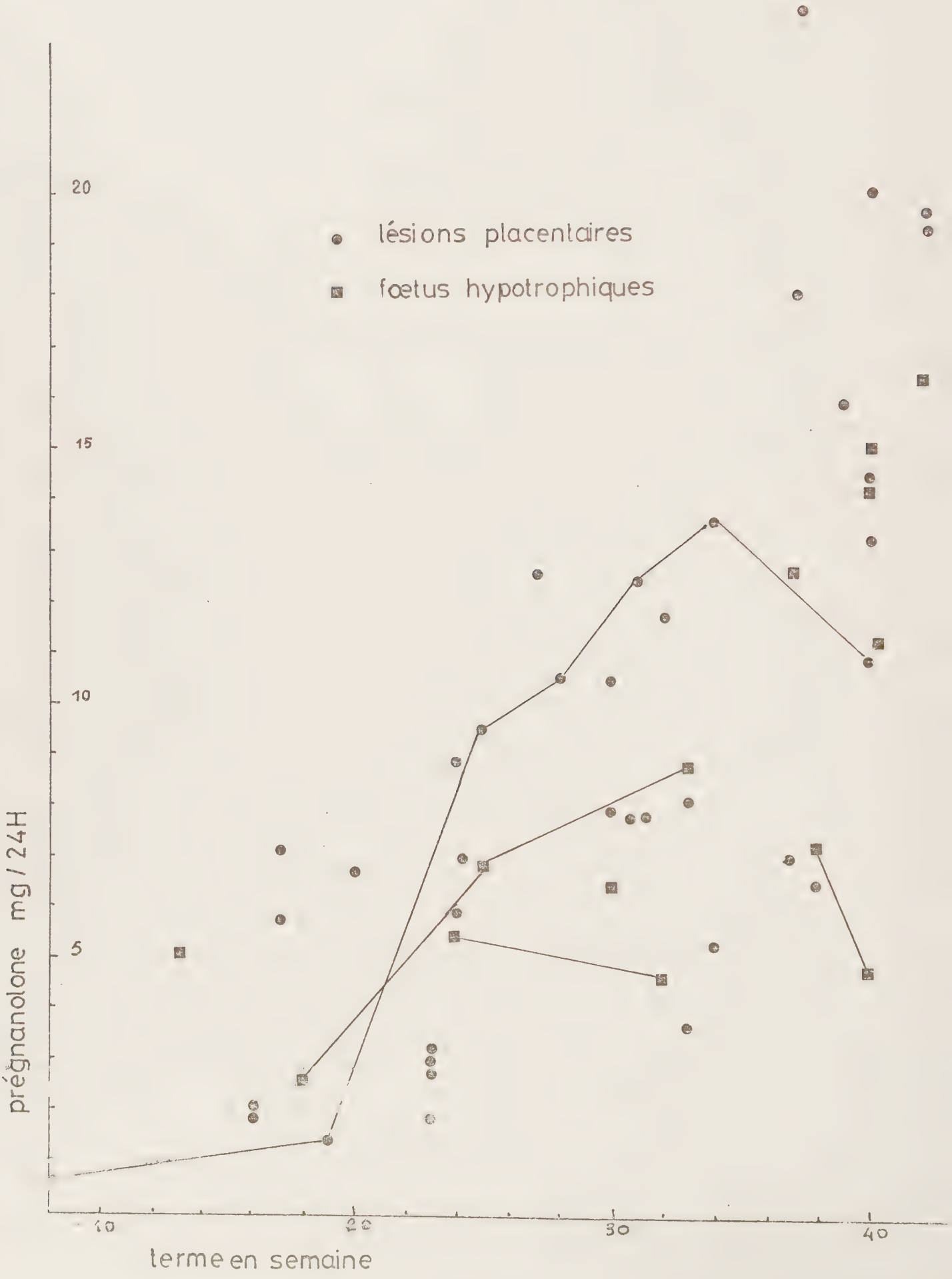
FIGURE 4

(les lignes continues représentent les dosages effectués chez une même patiente)

Dans les cas de toxémie, la dispersion des résultats obtenus est comparable à celle retrouvée dans l'ensemble des dosages et aucune conclusion ne peut être avancée. Il en est de même dans les grossesses où le liquide amniotique a été vu teinté . Nous avons choisi ce phénomène en supposant - ce qui reste discuté - qu'il traduit, dans une certaine mesure, une souffrance du foetus à un moment de la gestation.

Nous avons classé dans les cas de diabète les diabétiques avérées traitées par l'insuline ou par les hypoglycémiants oraux en dehors de la gestation, ainsi que les patientes présentant des antécédents, des accidents gravidiques évocateurs associés à une épreuve d'hyperglycémie perturbée, celle-ci étant considérée telle dès que la flèche d'hyperglycémie pratiquée par voie orale atteignait ou dépassait le taux de 1,80g. Là encore, aucune corrélation significative ne peut être mise en évidence.

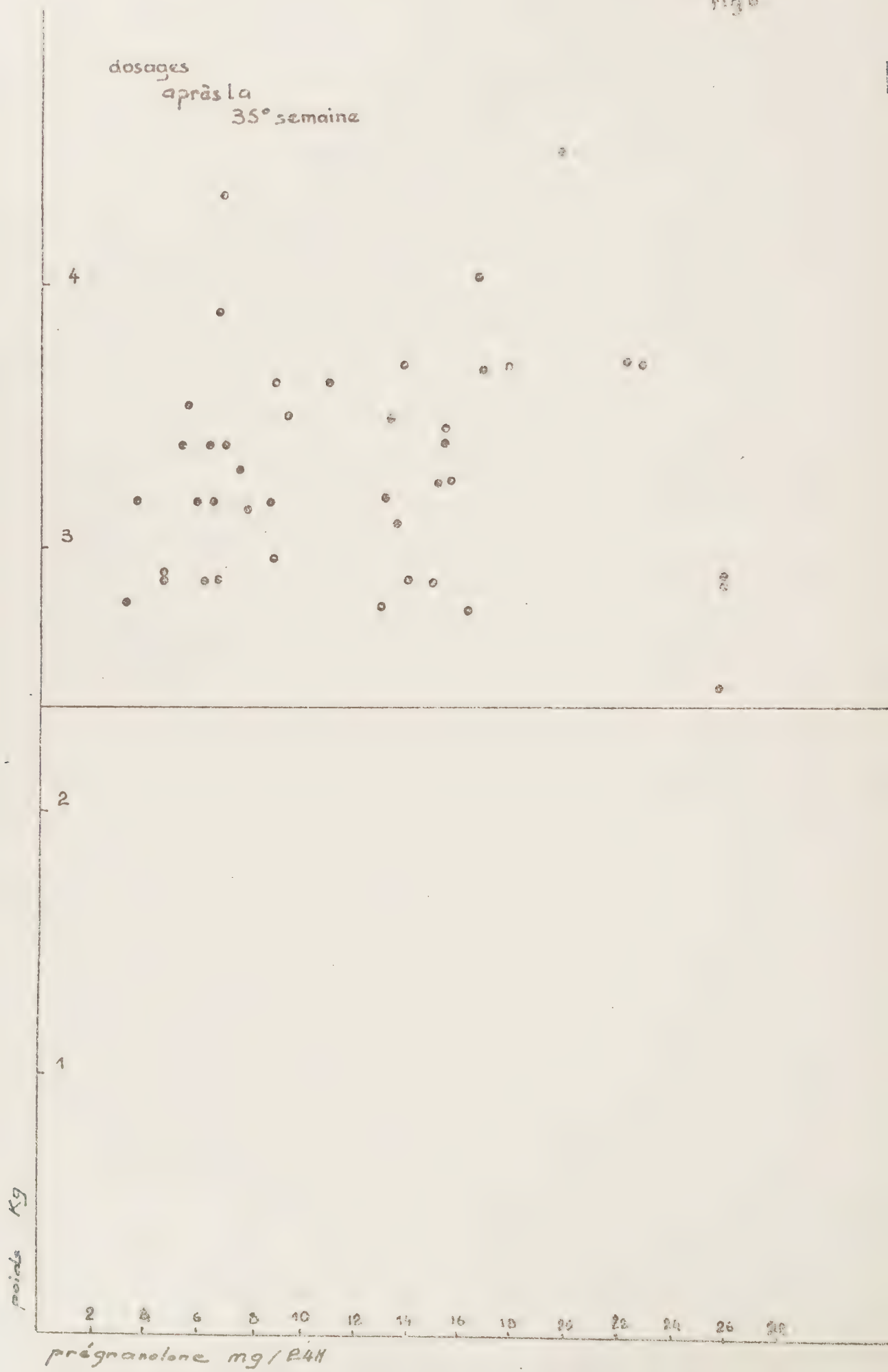
fig 5


lésions placentaires
fœtus hypotrophiques
20
15
10
5
prégnanolone mg / 24H
10
20
30
40
terme en semaine

Sur LA FIGURE 5

sont reportés les dosages de prégnanolone en fonction de l'âge gestationnel dans les grossesses ayant abouti, d'une part, à la naissance d'enfants hypotrophiques - ce critère étant en fait défini par nos pédiatres, nous avons considéré que tel enfant était hypotrophique dans la mesure où figurait, écrite sur le feuille d'examen du pédiatre, cette mention - et, d'autre part, dans les cas où le placenta examiné par l'anatomopathologiste avait montré des lésoins caractérisées tant sur le plan macroscopique qu'histologique. Là encore, la dispersion des résultats ne permet pas de conclusion et cette étude se révèle tout d'abord décevante puisqu'elle paraît impliquer l'inutilité du dosage de la prégnanolone pour établir un pronostic de la gestation.

Fig 6


dosages
après la
35° semaine
4
3
2
1
poids Kg
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
prégnanolone mg / 24H

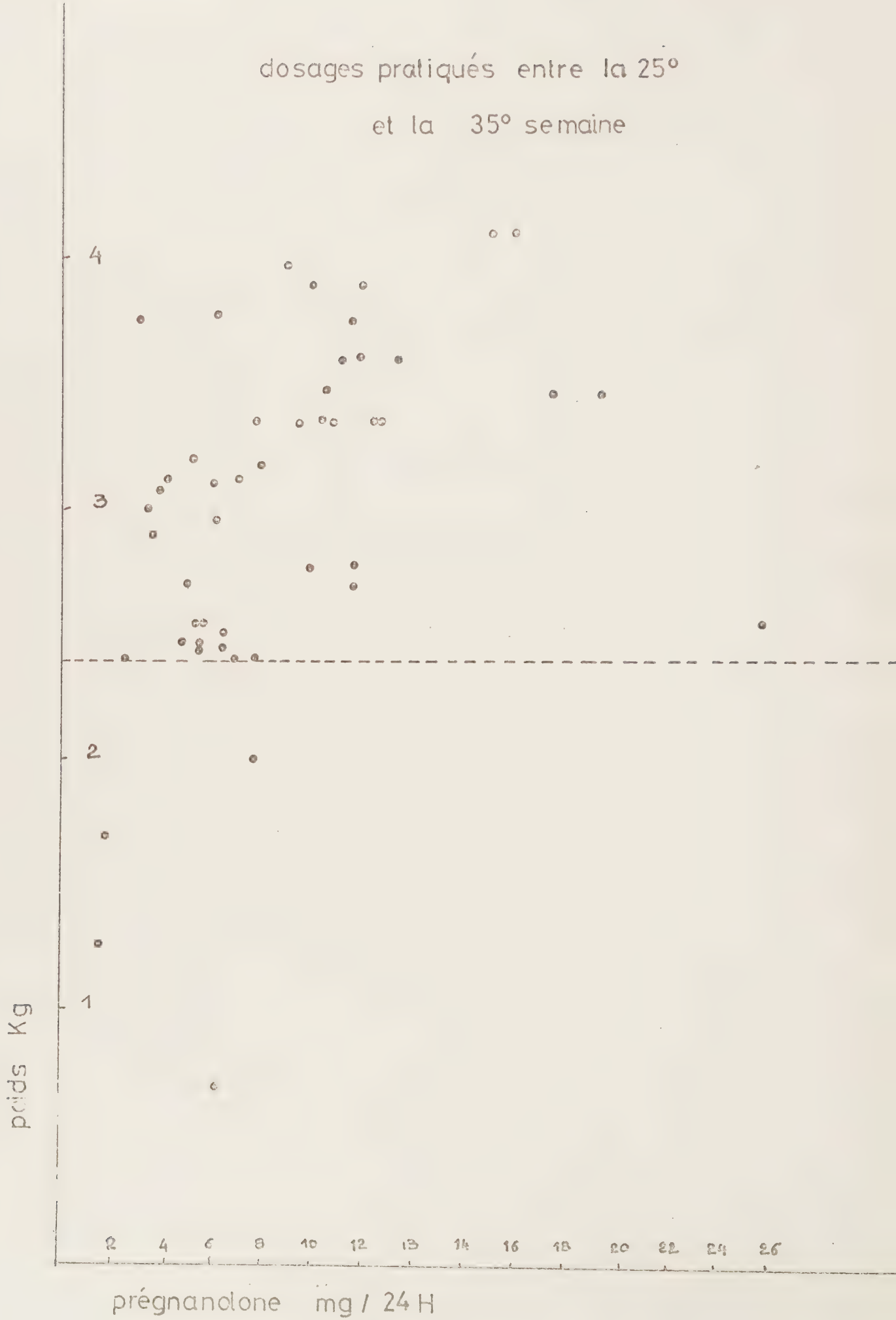
LES FIGURES 6, 7 et 8

donnent les résultats d'une étude comparant le taux de prégnanolone suivant l'âge gestationnel et le poids des enfants lors de l'évacuation utérine . Ce terme englobe les enfants hypotrophiques ou eutrophiques, nés à des termes divers, ainsi que des produits d'avortement.

LA FIGURE 6

considère les dosages pratiqués après la 35ème semaine de gestation, impliquant donc des grossesses relativement avancées. Nous notons qu'aucun taux n'est inférieur à 3 mg./24 h. et qu'aucun enfant ne pesait moins de 2.775 g. . D'autre part, quoique la série petite ne permette pas une étude statistique satisfaisante, il semble qu'il pourrait exister un rapport simple entre le taux d'excrétion de la prégnanolone et le poids du foetus à la naissance. En fait, il faudrait reprendre cette étude sur un nombre de cas au moins dix fois supérieur.

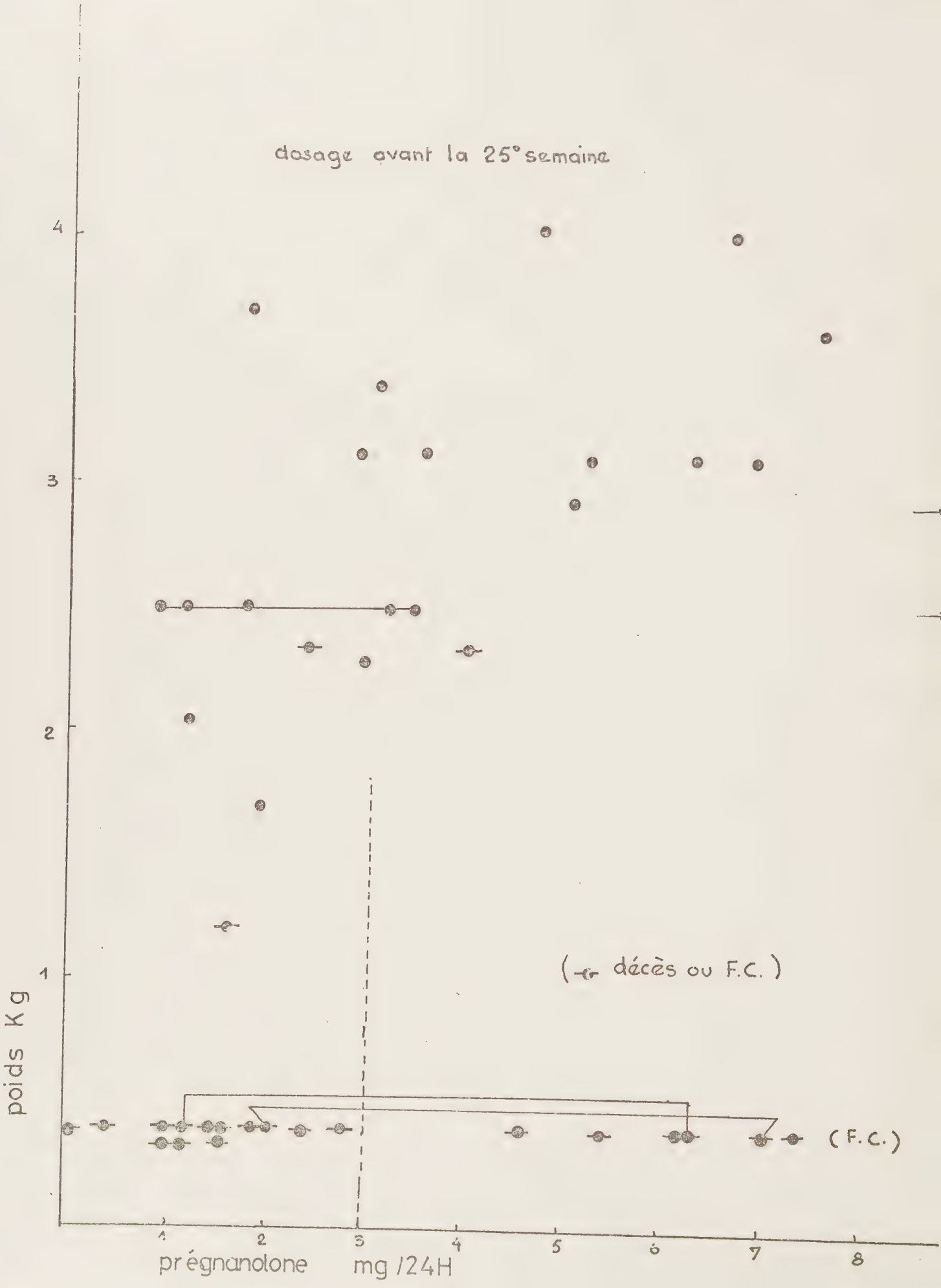
Fig 7


dosages pratiqués entre la 25°
et la 35° semaine
4
3
2
1
poids Kg
2
4
6
8
10
12
13
14
16
18
20
22
24
26
prégnandone mg / 24 H

LA FIGURE 7

étudie les dosages pratiqués entre la 35ème et la 25ème semaine de la gestation . Là encore, l'impression persiste d'une corrélation entre le poids du foetus à la naissance et le taux d'excrétion de la prégnanolone . Nous constatons également que les enfants ayant un poids de naissance inférieur à 2.400 g. (4 cas) sont ceux dont les mères avaient un taux de prégnanolone urinaire inférieur à la moyenne pour cette période de la gestation et que, pour deux cas, ces taux étaient particulièrement bas.

Fig 6


dosage avant la 25° semaine
4
3
2
1
poids Kg
(+ décès ou F.C.)
(F.C.)
1
2
3
4
5
6
7
8
prégnanolone mg /24H

LA FIGURE 8

considère les dosages pratiqués avant la 25ème semaine. La corrélation entre le poids de naissance et le taux de sécrétion de prégnanolone semble, là encore, pouvoir être avancée . Sur cette Figure apparaissent les abortus qui se sont produits entre 2 mois ½ et 5 mois ceux-ci sont notés d'un symbole particulier et il n'est pas inintéressant de noter que, si pour 4 d'entre eux le taux de sécrétion peut être considéré comme normal, pour 13 autres ce taux est bas, inférieur à 3 mg. . C'est dire, en extrapolant peut-être de façon excessive, compte tenu du peu de dosages, mais pour faire image, que plus de 75% des mères ayant perdu leur enfant entre 2 mois ½ et 5 mois avaient une excrétion urinaire de prégnanolone faible.

Bien sûr, de telles données seraient à confirmer par des études plus étendues . Le dosage de prégnanolone est-il comparable à celui du prégnandiol ? Nous ne saurions répondre . Nous n'avons pas tenté d'établir de corrélation entre le taux d'excrétion de la prégnanolone et le poids du placenta parce que, d'une part, nous avons trop peu de dosages pratiqués entre la 38ème et la 42ème semaine pour avoir une série valable et que, d'autre part, nous sommes parfaitement conscient de l'imprécision de la pesée du placenta quand celle-ci n'a pas été exécutée dans des conditions rigoureusement définies , par un personnel prévenu et parfaitement coopérant.

Cette étude de la prégnanolone pendant la grossesse paraît mettre en évidence :

1°/ - qu'il n'y a pas de corrélation satisfaisante entre le taux de sécrétion et une pathologie gravidique ;

2°/ - que le taux de sécrétion de prégnanolone urinaire paraît avoir une certaine valeur pronostique quant à l'avenir de la gestation :

- parce qu'il y a une bonne corrélation entre les taux bas de sécrétion et les avortements,

  et nous rejoignons là les travaux de VELA (1969) ,

  de plus

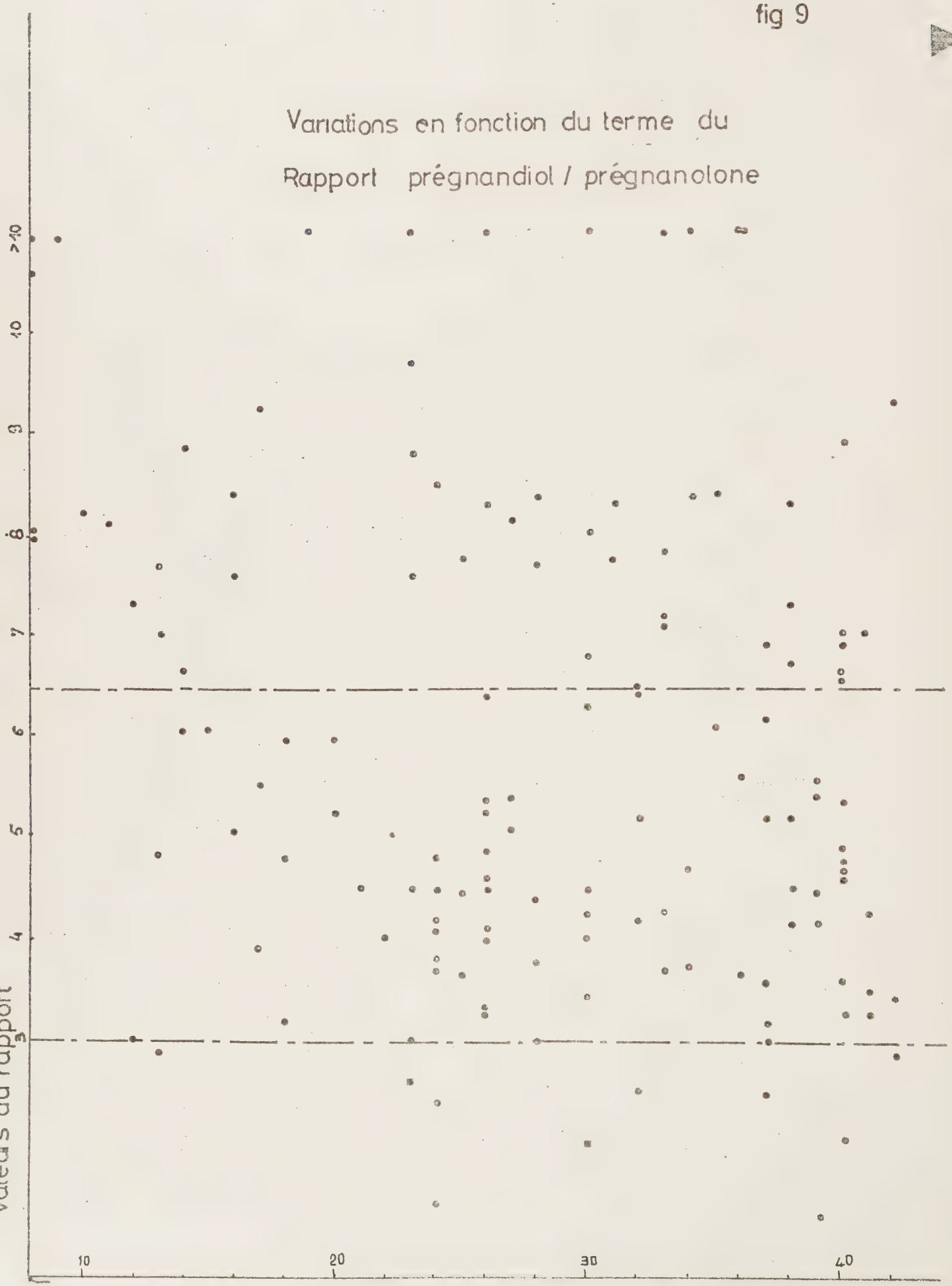
- parce qu'il existe un certain parallèlisme entre le taux de prégnanolone et le poids de naissance de l'enfant.

La prégnanolone n'est-elle que l'intermédiaire d'une voie unique obligée, constante, entre la progestérone plasmatique d'origine placentaire ? Nous pensons, quant à nous, que le taux d'excrétion de ce métabolite peut être, pour une part, influencé par le foetus. Nous préciserons plus loin notre pensée.

fig 9

Variations en fonction du terme du

Rapport prégnandiol / prégnanolone



ETUDE DU RAPPORT PREGNANDIOL / PREGNANOLONE

PENDANT LA GROSSESSE

DANS LA DEUXIEME PARTIE DE CE TRAVAIL NOUS ETUDIONS LE RAPPORT PREGNANDIOL / PREGNANOLONE, EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL, DES ACCIDENTS GRAVIDIQUES, DU POIDS DE NAISSANCE DES ENFANTS

Le rapport prégnandiol / prégnanolone est-il un reflet de l'évolution de la gestation ? Quelle est sa valeur par rapport à l'étude d'autres index actuellement admis par tous et, en particulier, le dosage de l'estriol urinaire.

DEFINITION DE LA VALEUR NORMALE DU RAPPORT J $\frac{\text{PREGNANDIOL}}{\text{PREGNANOLONE}}$

LA F I G U R E 9

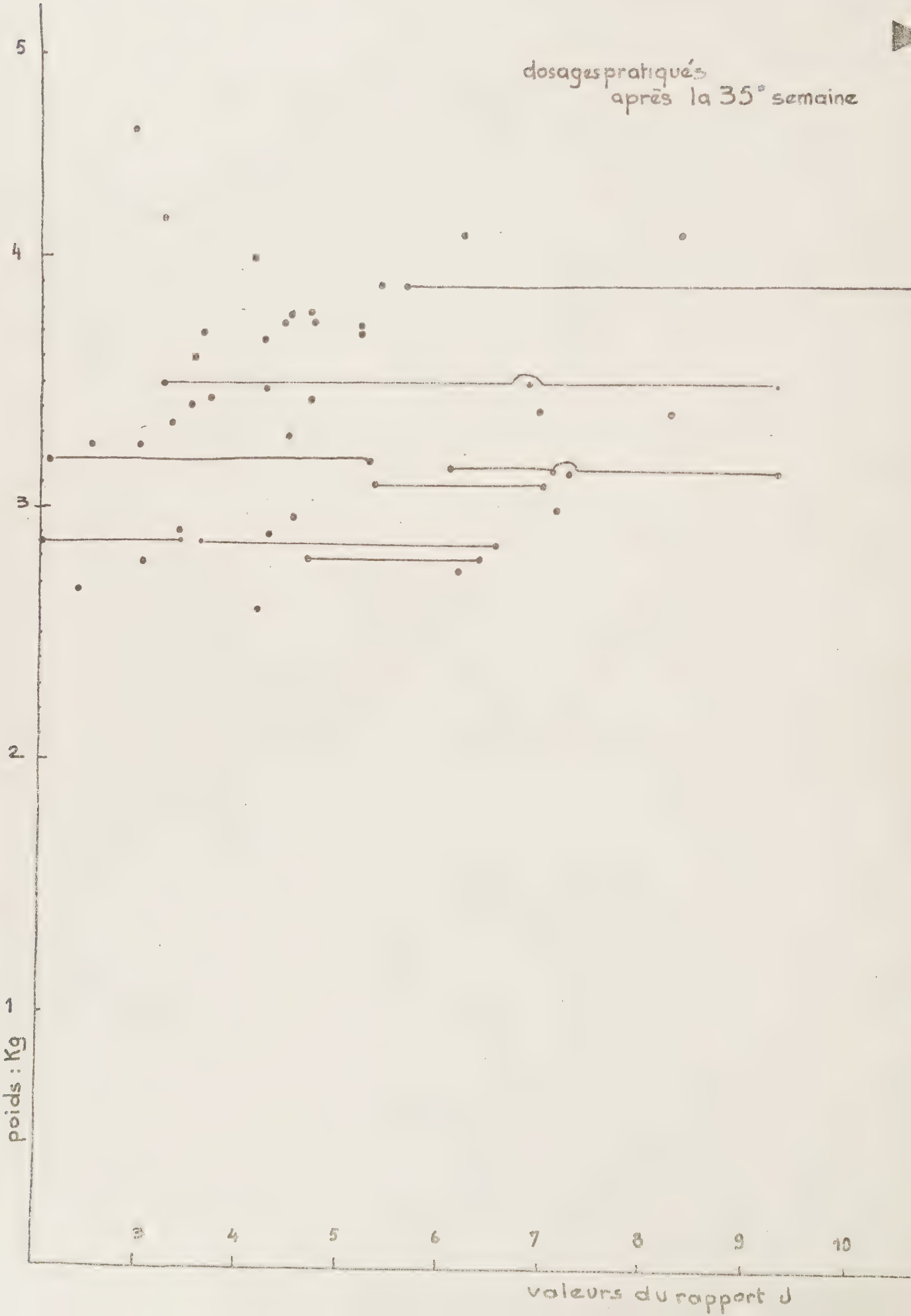
considère les variations de ce rapport en fonction de l'âge gestationnel . Connaissant les courbes du taux de sécrétion du prégnandiol et de la prégnanolone, ce rapport peut être considéré comme constant. Sa valeur a pu être appréciée par certains auteurs à 4 . Notre étude fait apparaître une grande dispersion des résultats et, comme d'autres, nous considérons qu'elle varie entre des valeurs extrêmes, ces valeurs se situent entre 1 et 21 dans nos résultats, entre 1 et 15 pour BATRINOS.

Y a-t-il une valeur normale de ce rapport. Nous pensons que les variations de ce rapport peuvent être considérées comme normales entre les chiffres 3 et 6,5 , ceux-ci ayant été obtenus à partir de rares séries

de dosages pratiqués chez des femmes supposées normales et dont les grossesses se sont déroulées normalement en donnant naissance à des enfants de poids supérieur à 3.000 g., parfaitement normaux à ce jour et que, par ailleurs, c'est en dehors de ces chiffres, retenus peut-être arbitrairement, que l'on voit s'exagérer la pathologie gravidique.

Nous retiendrons donc, comme hypothèse, que la valeur normale du Rapport J varie entre 3 et 6,5 et que ce Rapport doit être, en dehors de cet intervalle, considéré comme pathologique.

Fig 10

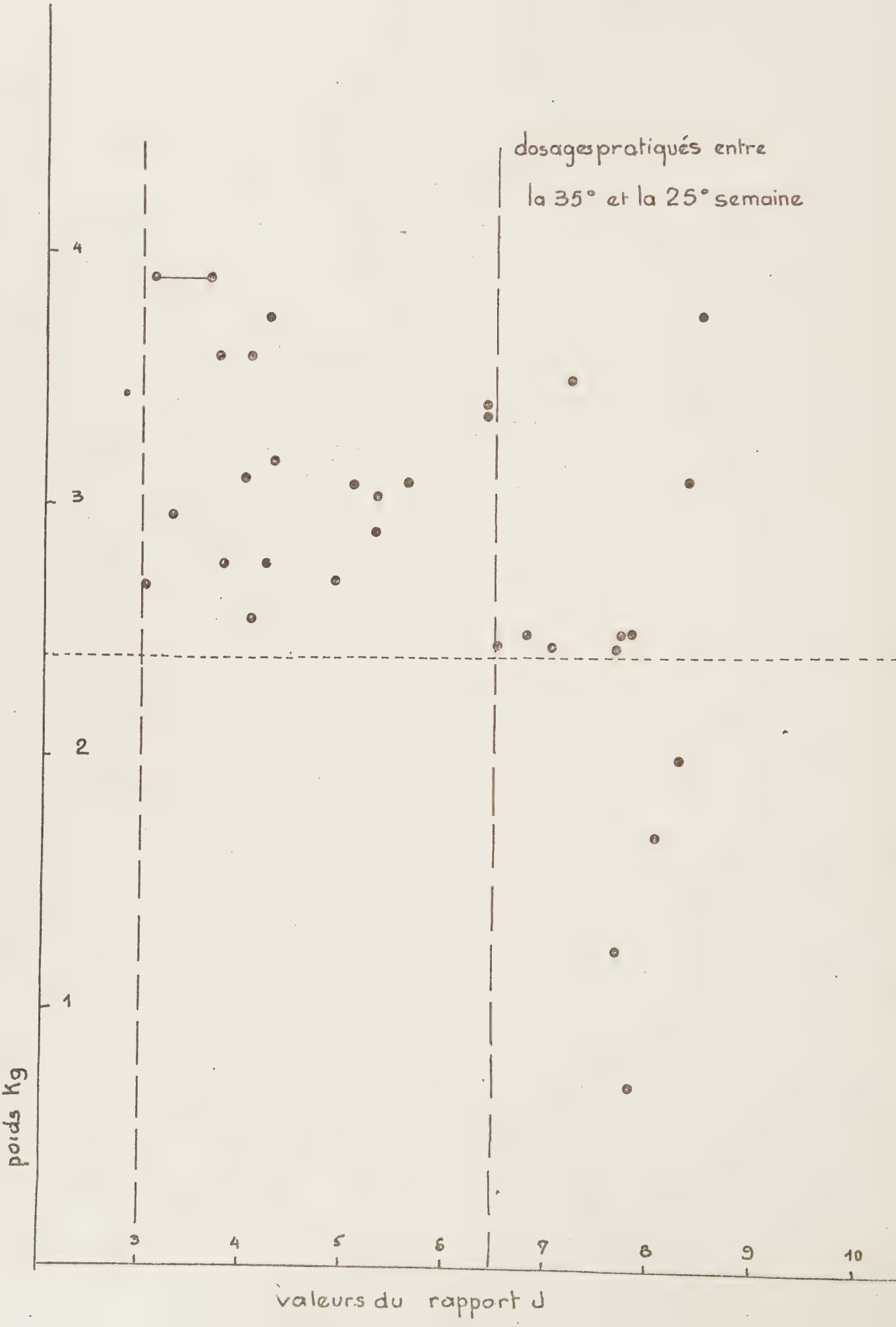

dosages pratiqués
après la 35° semaine
5
4
3
2
1
poids : Kg
3
4
5
6
7
8
9
10
valeurs du rapport J

ETUDE DES VARIATIONS DU RAPPORT J EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL ET DU POIDS DE NAISSANCE DU FOETUS

LA F I G U R E 1 0

considère les dosages pratiqués après la 35ème semaine - (les traits pleins relient les dosages pratiqués chez une même patiente) . Il apparaît, tout d'abord, que le maximum des points obtenus se trouvent dans la limite préalablement définie comme normale.

Fig 11

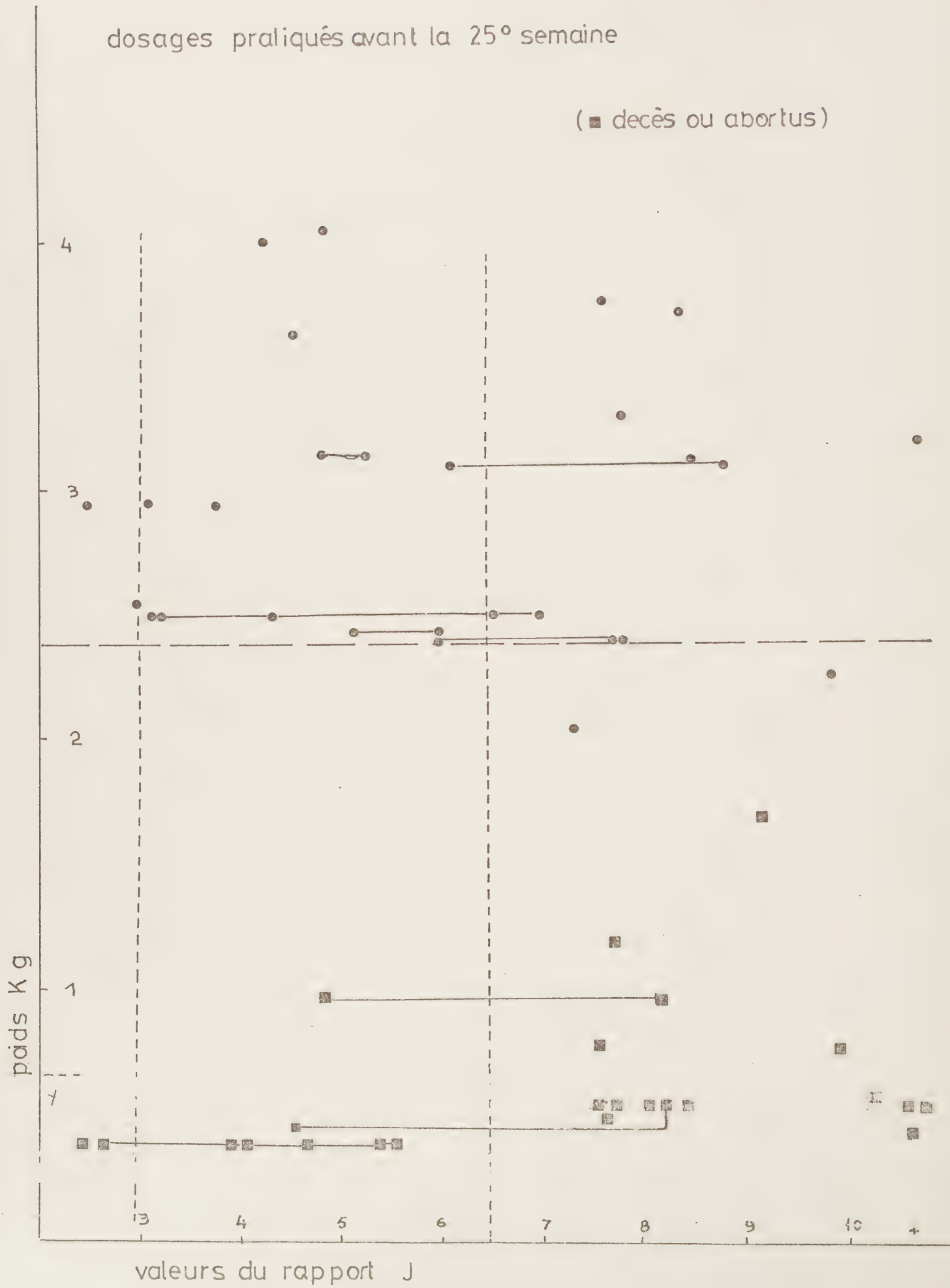

dosages pratiqués entre
la 35° et la 25° semaine
4
3
2
1
poids Kg
3
4
5
6
7
8
9
10
valeurs du rapport J

Si, maintenant, on observe

LA F I G U R E 1 1 (dosages pratiqués entre la 25ème et la 35ème semaine)

isolément, ou associée à la FIGURE 10 , nous voyons se dessiner une zone de vide circonscrite, d'une part, par la fourchette des valeurs normales du Rapport et, d'autre part, par le poids inférieur à 2.400 g. . Aucune des grossesses pour lesquelles des dosages ont été pratiqués et pour lesquelles le Rapport J s'est révèlé normal n'a abouti à un foetus de moins de 2.400 g.

fig 12


dosages pratiqués avant la 25° semaine
(■ decès ou abortus)
4
3
2
1
poids Kg
3
4
5
6
7
8
9
10
+
valeurs du rapport J

Si nous considérons maintenant

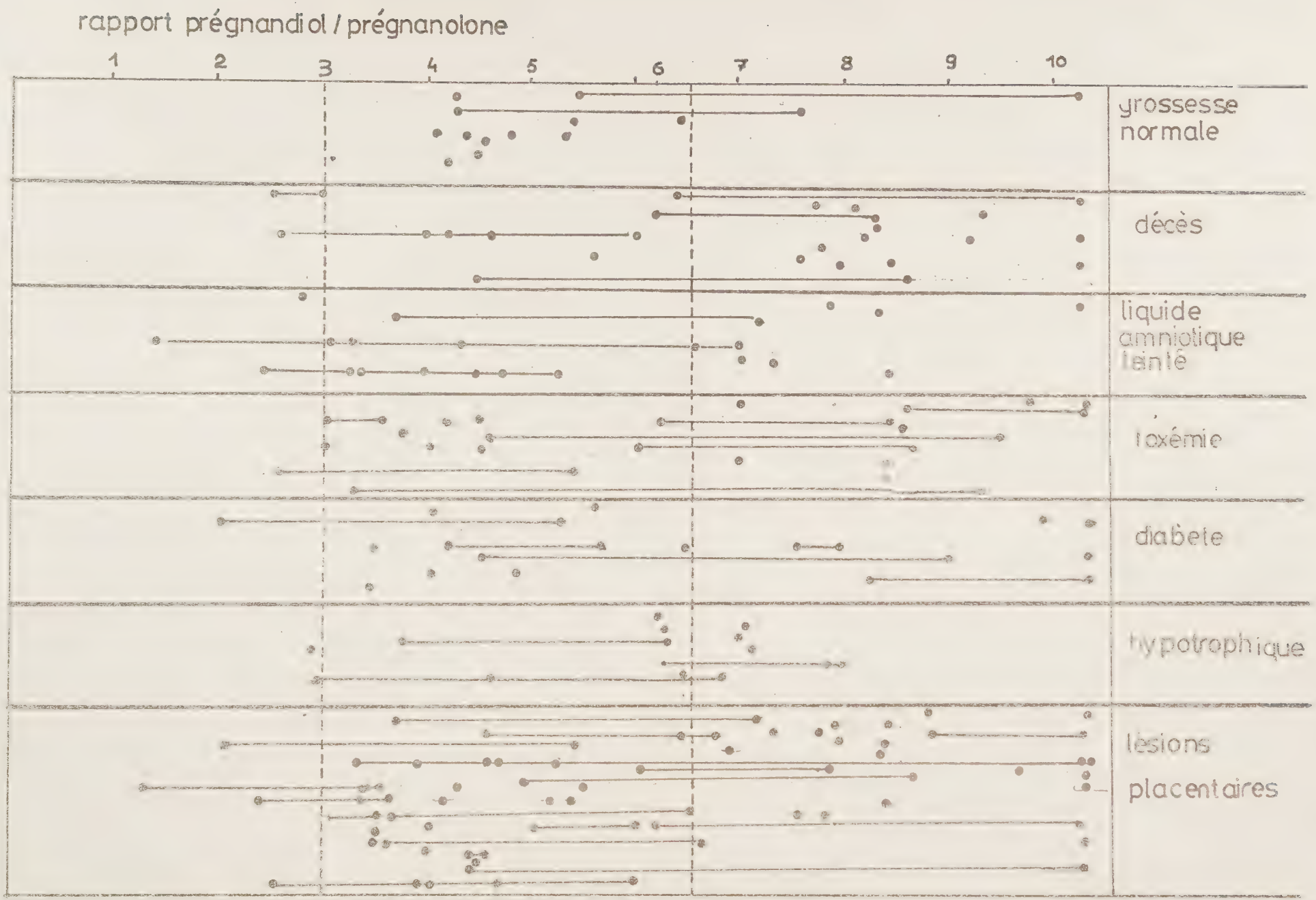
LA FIGURE 12 (dosages pratiqués avant la 25ème semaine)

la zone de vide se voit occupée par 3 cas, plus 1 à la limite (.2.400 g.) , mais dans chacun de ces 3 cas, un des dosages au moins avait permis de déterminer une valeur pathologique du rapport . Parmi les dosages pratiqués pendant cette période, 6 décès entre le 4ème et le 7ème mois, 11 fausses-couches avant le 3ème mois . Dans 14 cas, le rapport s'est révèlé pathologique . Dans les 3 autres cas, ce rapport est pathologique pour au moins une des déterminations . Dans 2 cas où le foetus pesait moins de 2.400 g. , le rapport s'est révèlé pathologique.

Ces faits sont assez concordants. Il semble s'en dégager que, si le rapport J est constamment normal, la grossesse aboutit à la naissance d'un enfant vivant de plus de 2.400 g. , que dans les abortus précoces ou plus tardifs, ainsi que dans les grossesses aboutissant à la naissance d'un enfant de poids inférieur à 2.400 g. le rapport J était pathologique.

Il était tentant de conclure que le rapport J pouvait avoir une valeur pronostique quant à l'evolution de la gestation. Mais la coexistence de rapports pathologiques associés à des naissances d'enfants de poids supérieur à 2.400 g. semblait contradictoire.

Cependant, si l'on considérait l'hypothèse primitive comme bonne, on pouvait supposer l'existence d'une pathologie gravidique s'accompagnant d'un rapport pathologique et aboutissant, malgré cette pathologie, à la naissance d'enfants vivants de plus de 2.400 g. , ce qui nous a fait envisager l'étude du rapport J en fonction de la pathologie gravidique . Nous avons isolé certains états pathologiques les plus fréquemment rencontrés dans nos dossiers .


rapport prégnandiol / prégnanolone
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
grossesse normale
décès
liquide amniotique teinté
toxémie
diabète
hypotrophique
lésions placentaires

ETUDE DU RAPPORT J EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE GRAVIDIQUE

LA F I G U R E 1 3

donne un tableau récapitulatif de cette étude - (les traits fins relient des dosages pratiqués chez la même gestante) - . Tout d'abord, nous avons isolé les grossesses réputées normales, c'est-à-dire celles pour lesquelles aucune pathologie n'a pu être retrouvée . Pour 2 d'entre elles, le Rapport est pathologique mais, pour la grande majorité, 11 cas, le rapport est normal.

Les décès ensuite regroupent les grossesses se terminant par une mort foetale quel que soit le terme de cette mort, premier, deuxième, troisième trimestre ou dans les 8 jours du post-partum. Dans 2 cas le Rapport , au moment du recueil urinaire, s'est révèlé normal. Dans 18 cas il s'est révèlé, au moins sur un dosage, pathologique.

Si nous considérons les différents types de pathologie gravidique nous sommes obligés de constater qu'il y a,entre certains d'entre eux et le Rapport J , une corrélation peu satisfaisante, ainsi dans le diabète dans 7 cas le Rapport J est pathologique, dans 8 cas il est normal, de même dans la toxémie gravidique où J est pathologique dans 12 cas et normal dans 9 cas.

Mais peut-être avons-nous été trop large dans la définition de ces anomalies. Rappelons que nous incluons sous le titre Diabète ou Prédiabète toute femme dont la courbe d'hyperglycémie provoquée pendant la gestation présente un pic atteignant 1,80 g./litre et que le terme Toxémie signifie qu'existe un des trois éléments de la triade : Albuminurie (égale ou supérieure à 0,30 g./litre) , Prise de Poids (supérieure à 10 kg. pendant

la gestation) ou Elévation tensionnelle - (au-dessus de 13 pour la maxima et de 8 pour la minima) .

Pour certains états pathologiques par contre la corrélation avec la valeur du rapport J est très significative .

Ainsi dans les 11 cas où le liquide amniotique a été constaté teinté lors de la rupture de la poche des eaux, le rapport J était pathologique , de même dans les 10 cas où l'enfant était considéré comme hypotrophique , le rapport J s'était révèlé 7 fois pathologique pendant la grossesse.

Enfin, dans les cas où une lésion placentaire a été constatée par l'anatomopathologiste nous voyons que, pour 31 cas de lésions minimes, le rapport était pathologique 22 fois et pour 9 cas de lésions importantes il était pathologique 8 fois ; au total, le rapport J était pathologique 30 fois pour 40 cas de lésions placentaires.

Si nous considérons l'ensemble des dossiers, dans 43 cas le rapport J s'est révèlé normal et, parmi ces cas, nous notons :

- 1 décès : 2,3 %
- 11 grossesses normales : 25 %

Dans 69 cas le rapport s'est révèlé pathologique au moins lors d'une détermination. Il y a, alors, 18 décès, soit 26 % contre 2,3 % (sans compter un polymalformé vivant de 1.260 g. avec un rapport pathologique), 2 grossesses normales , soit 2,8 % contre 25 % ; ces différences nous semblent significatives et il est tentant de considérer que ce rapport peut être mis en relation avec la gravité de l'affection en cause , avec son

retentissement sur la gestation.

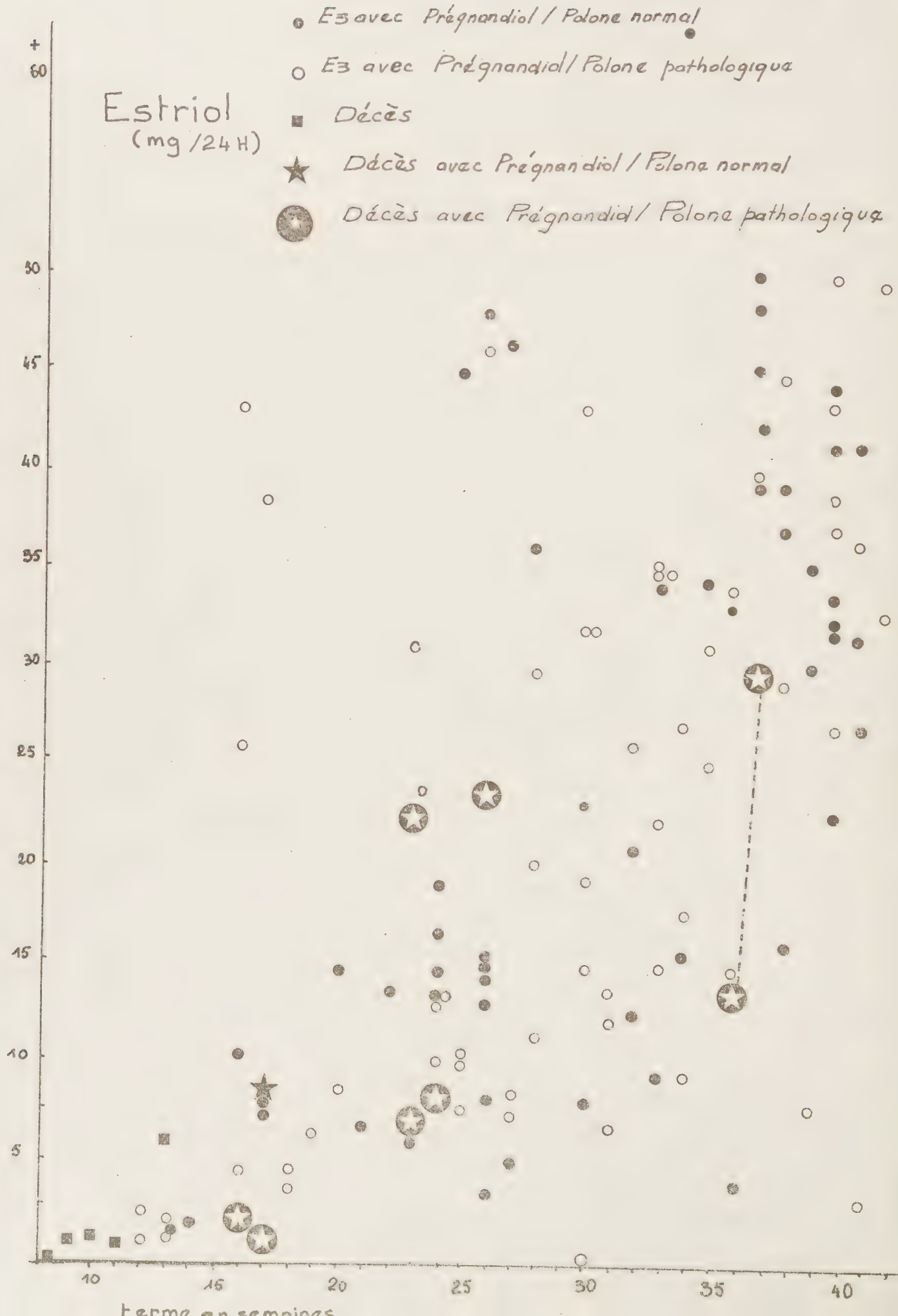
En faveur de cette hypothèse, nous retiendrons également que dans 111 cas sur 112 lorsque le Rapport s'est montré entièrement normal, l'enfant est né vivant et qu'en aucun cas il pesait moins de 2.400 g. et qu'inversement un rapport pathologique s'accompagne, dans 95 % des cas , d'une grossesse pathologique et correspond, dans 26 % des cas, à une mort foetale.

Nous pensons donc que ce Rapport peut avoir une certaine valeur pronostique . Nous observerons cependant une certaine réserve du fait de la faible importance de cette série ; de plus, il ne faut pas perdre de vue que les dosages du prégnandiol et de la prégnanolone, et donc le rapport Prégnandiol / Prégnanolone donnent une image instantanée et ne préjugent que pour une faible part de l'état précédent ou du futur, même à court terme.

Dans ce cas, le Rapport J : $\frac{\text{Prégnandiol}}{\text{Prégnanolone}}$

dans la mesure où on lui accorde une certaine valeur, est-il de meilleur secours que d'autres indices ? Quel est le primum movens possible de ses variations ? C'est ce que nous allons tenter de définir .

Fig 14


E3 avec Prégnandiol / Polone normal
E3 avec Prégnandiol / Polone pathologique
Décès
Décès avec Prégnandiol / Polone normal
Décès avec Prégnandiol / Polone pathologique
Estriol
(mg / 24 H)
+
60
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
10
15
20
25
30
35
40
terme en semaines

COMPARAISON DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU RAPPORT J ET DE L'ESTRIOL

Le Prégnandiol a donné, un temps, de grands espoirs, on sait ce qu'il en est de nos jours ...

D'autres sécrétions hormanales existent, certes, qui peuvent avoir une valeur pronostique et notre Collègue D. MASSON, dans une thèse à paraître devant la Faculté de Médecine de Strasbourg, en fait une étude comparative.

Quant à nous, nous avons comparé le Rapport J avec l'estriol car ces deux index de l'évolution de la gestation ont pu être déterminés parallèlement dans cette série.

L'estriol urinaire a été, dans chacun des cas cités ici, dosé en même temps que le pregnandiol et la prégnanolone. Si nous nous reportons à la FIGURE 14 , nous constatons :

- que la dispersion des résultats, quant au dosage de l'estriol, est extrêmement important ;
- qu'il existe des dosages estriol extrêmement bas à la 40ème semaine sans mort foetale,
  - des dosages d'estriol normaux avec des rapports J pathologiques et inversement,
  - des dosages d'estriol bas avec un rapport pathologique ,
  - des dosages d'estriol élevé avec un rapport normal.

On peut conclure qu'il n'existe pas de corrélation simple entre les variations du Rapport J et de l'estriol urinaire et l'on pourrait penser

que la valeur pronostique de l'un comme de l'autre en est aussi mauvaise. Cependant, si nous considérons les décès foetaux à partir de la 13ème semaine, sur 7 dosages d'estriol, 2 seulement se situaient dans les zones basses sans être franchement pathologiques, les 5 autres révèlaient un taux d'estriol très normal et même, dans 1 cas, sa croissance rassurait.

Par contre, dans la même série, le Rapport J était une fois normal, mais, dans 6 cas sur 7, il était pathologique et signalait le danger.

Nous pensons donc que le rapport J pourrait être un reflet plus sensible d'une pathologie gravidique que ne l'est l'estriol.

INTERET PRATIQUE DU RAPPORT J

Nous avons acquis la conviction qu'un rapport normal traduit une gestation normale - ou subnormale et, en tout cas, un bien-être foeto-placentaire - et qu'un rapport anormal reflète une pathologie gravidique dans 95 % des cas . C'est dire que nous accordons au Rapport J une valeur de signal d'alarme sans spécificité aucune et sans doute plus sensible et plus fidèle que celle que devrait avoir le taux de l'estriol urinaire dont chacun s'accorde à reconnaître, certes, les mérites, mais aussi les faiblesses.

Mais nous ne saurions aller plus loin, un seul dosage normal ne peut rassurer quant à l'évolution lointaine de la grossesse. La coïncidence d'un rapport normal et d'un accouchement heureux, même si elle est fréquente, ne peut permettre de conclusion et le Rapport J est le reflet de la qualité de la gestation au seul moment de sa détermination, c'est dire que sa détermination doit être répétée tout au long de la grossesse.

Le dosage de la prégnanolone peut être facilement couplé avec celui du prégnandiol spécifique et l'on trouvera la méthode dans l'ANNEXE . La détermination du Rapport J est donc facile, rapide et indiquée pour une exploration systématique, un dépistage de masse . L'automatisation de ces dosages pourrait, d'ailleurs, en réduire le coût .

C'est pourquoi nous pensons que ce Rapport peut être utile, surtout s'il est répété au cours de la gestation comme moyen de dépistage de routine d'une pathologie gravidique .

ETUDE DANS CERTAINS CAS PARTICULIER DE L'EVOLUTION DU RAPPORT J

Dans un certain nombre de cas de cette étude, le Rapport J a été déterminé à plusieurs reprises au cours de la gestation.

L'étude de ces cas particuliers nous permettra d'aborder l'évolution de ce rapport dans la gestation et, peut-être, d'envisager quels sont les facteurs qui le font varier, ce qui nous amènera à tenter une explication physio-pathologique.

Nous avons dit que, statistiquement, si l'on considère les courbes moyennes du prégnandiol et de la prégnanolone, ce Rapport J doit être constant au cours de la gestation . Pourtant il varie, pourquoi ?

Le Rapport J varie essentiellement vers la hausse et si nous essayons de définir quel élément fait varier ce quotient nous constatons que la majorité des dosages du prégnandiol urinaire sont dans les limites de la normale (surtout après la 30ème semaine de gestation) . La pathologie gravidique coïncidant avec un taux de prégnanolone bas (cf. 1ère partie), il est permis de penser que la variation du rapport J est surtout le fait de la baisse du taux de la prégnanolone.

Nous avons essayé de définir quel pouvait être le primum movens de la variation du Rapport J . Primitivement, nous avions pensé que cette variation pouvait être due au foie maternel, en effet, si la réduction en 20 de la progestérone circulante survient avant les autres réductions, le taux de prégnandiol résultant de l'ensemble des réductions ne va pas varier,

mais le taux de la prégnanolone va être affecté du fait de la réduction primitive de la fonction cétone en 20 .

Dans notre série, les femmes enceintes étudiées ne présentaient pas de lésions hépatiques évidentes, hormis une, présentant un ictère cholostatique de la grossesse . Dans ce cas la variation de rapport J se fait vers la baisse et nous ne saurions l'expliquer. Actuellement, aucun argument ne nous permet de relier l'augmentation du rapport J à une pathologie hépatique maternelle . Nous ne pouvons, toutefois, éliminer formellement cette hypothèse.

Le prégnandiol urinaire est considéré par la majorité des auteurs comme le reflet de la fonction placentaire et, en particulier, de la sécrétion de progestérone placentaire. La progestérone placentaire se dégrade dans l'organisme maternel, cette dégradation aboutissant au prégnandiol par une voie métabolique admettant comme intermédiaire la prégnanolone. On admet donc facilement qu'une baisse de pregnandiol traduit une baisse de la sécrétion de progestérone placentaire et, qu'inversement, une baisse de la sécrétion de progestérone placentaire va entraîner une baisse de l'excrétion urinaire de pregnandiol, ce qui laisse supposer une baisse parallèle de l'intermédiaire métabolique qu'est la prégnanolone. On s'explique mal, dans ce schéma, la modification du Rapport Prégnandiol / Prégnanolone si les deux facteurs varient dans le même sens.

Il nous paraît peu probable que la variation du Rapport soit le fait de la baisse de la sécrétion de progestérone placentaire. Nous avons été amené à remettre en cause la notion que la prégnanolone n'était qu'un reflet de l'état fonctionnel du placenta .

EN DEFINITIVE, QU'EST-CE QUI FAIT VARIER LE RAPPORT J ?

La variation du rapport, tant vers l'augmentation que vers la baisse, tient à la gestation car un rapport anormal la veille de l'accouchement se normalise le lendemain.

EXEMPLES :

PIR... 23ème semaine J = 3,03

24ème semaine J = 2,42

post-partum = 3,7

CZE... 1er jour post-partum = 11,2

4ème jour post-partum = 6,2

Il pourrait être en rapport avec la présence du foetus : pathologique du vivant du foetus, il se normalise à la mort de celui-ci ,

EXEMPLES :

AND... 23ème semaine $\frac{\text{prégnandiol : 14,53 mg.}}{\text{prégnanolone : 1,89 mg.}}$ = J = 10,3

bruits du coeur présents

24ème semaine (le jour de l'expulsion du foetus mort depuis + de 2 jours) :

$\frac{\text{prégnandiol : 31,35 mg.}}{\text{prégnanolone : 8,05 mg.}}$ = J = 4,48

PER... 34ème semaine enfant mort in utéro :

$\frac{\text{prégnandiol : 19,20 mg.}}{\text{prégnanolone : 2,75 mg.}}$ = J = 4

oestrogènes totaux 7,30

Il peut varier au cours d'une même grossesse, il en est de nombreux cas dans le tableau récapitulatif. Et le fait que toutes les grossesses dont le liquide amniotique a été constaté teinté lors de l'accouchement, sans souffrance foetale au cours du travail, ayant un Rapport J (déterminé en cours de grossesse) pathologique, nous fait imaginer que ce liquide teinté sans autre anomalie traduit une souffrance foetale ancienne que reflète le rapport pathologique.

Il évolue avec la gravité de la pathologie ;

EXEMPLES :

TAS... 39ème semaine J = 5,99

40ème semaine J = 2,06

il se normalise sous traitement étiologique ;

PET... 23ème semaine Toxémie J = 8,8

26ème semaine hospitalisée

Toxémie guérie J = 4,6

Il peut s'améliorer sous traitement hormonal ;

EXEMPLE :

DEV... avant traitement par le 17 hydroxy-caproate de progestérone

8ème semaine 10,6

19ème semaine 13,1

après traitement

25ème semaine 4,48

28ème semaine 3,9

La progestérone exogène guérit-elle ? masque-t-elle ?

Il serait possible de penser que la progestérone introduite dans l'organisme peut modifier la sécrétion urinaire.

Il faut rappeler que la 17 hydroxy-caproate de progestérone s'élimine dans les urines sous forme de prégnanétriol ce qui n'élimine pas la possibilité de retro-contrôle complexe de la progestérone hydroxylée en 17 ou d'un de ses métabolites, mais nos connaissances en ce domaine sont encore bien modestes, encore que déjà bien avancées par les travaux de MARGARET WIENER (1968).

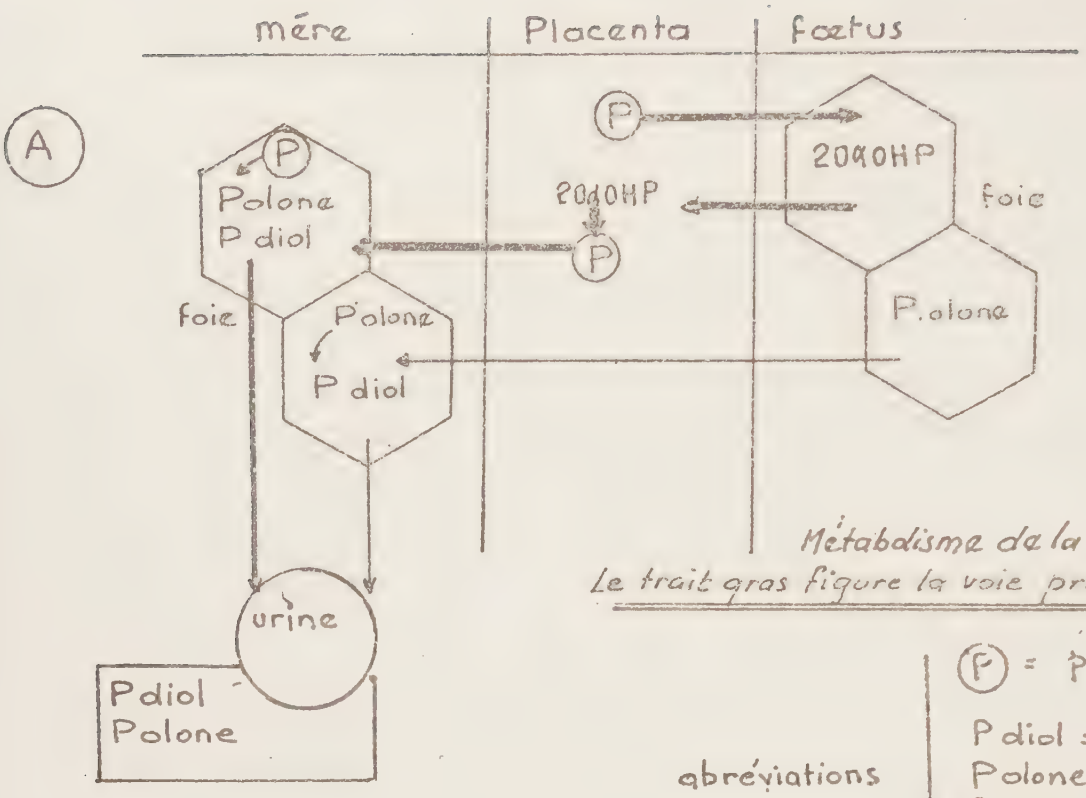
La 17 hydroxy-caproate de progestérone n'est d'ailleurs pas seule en cause, ainsi l'exemple d'un traitement par le sulfate de dehydro-épiandrostérone ,

VAL... 33ème semaine : avant DHA 7,2
: après DHA 3,7

En fait, nous sommes parfaitement conscient que ces exemples ne peuvent, en aucun cas, constituer la base d'une argumentation et nous ne les retenons que parce qu'ils suggèrent une hypothèse, une explication possible à ces variations du rapport Prégnandiol / Prégnanolone (J) du moins quant à son augmentation.

Nous pensons que l'origine de cette augmentation de J est due à la baisse de la prégnanolone, le prégnandiol restant sécrété à un taux normal et que cette baisse peut avoir deux origines : soit placentaire, soit foetale.

Nous avons vu que la progestérone placentaire est fournie au



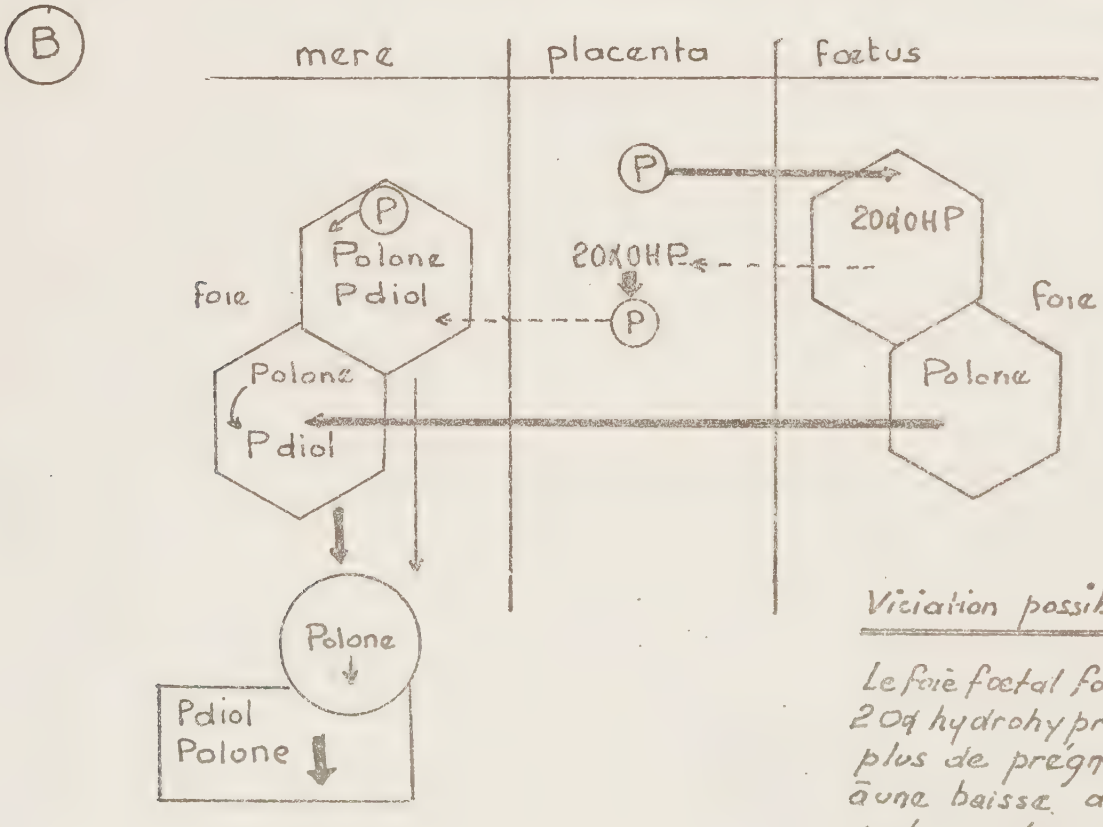
Métabolisme de la progestérone

Le trait gras figure la voie principale

abréviations

(P) = progestérone

Pdiol = prégnandiol
Polone = prégnanolone
20αOHP = 20α hydroxy progestéron



Viciation possible du métabolisme

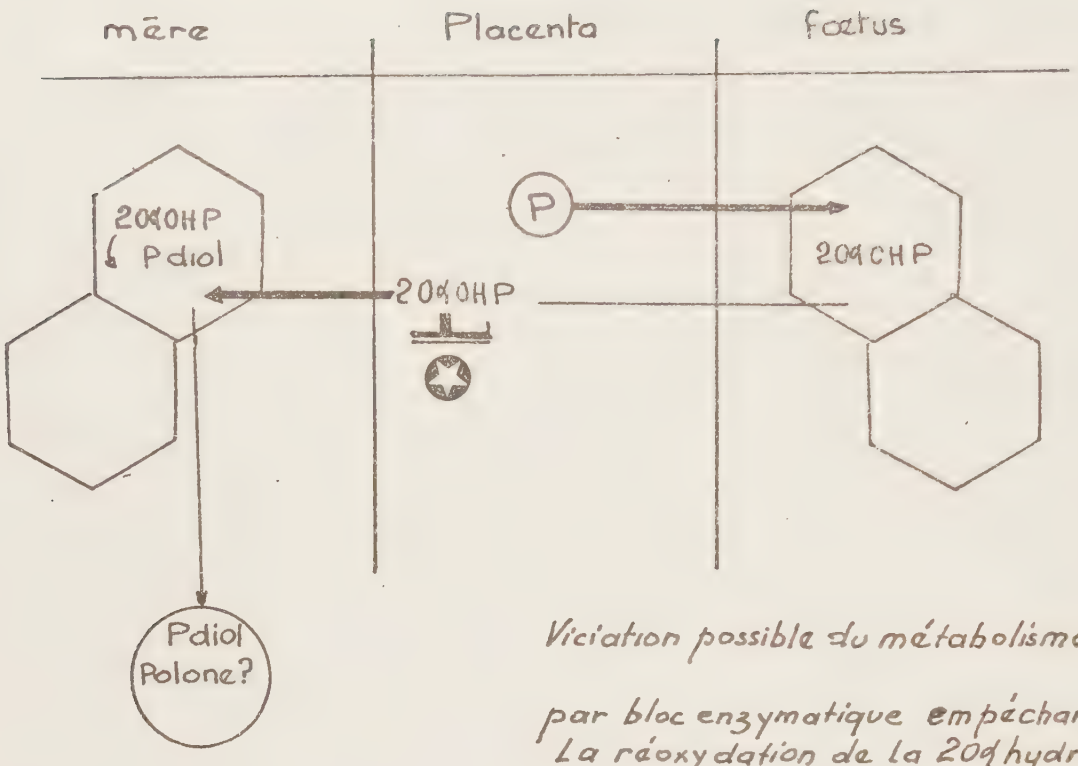
Le foie fœtal formant peu de 20α hydrohyprogestérone et plus de prégnanolone aboutissant à une baisse du taux de prégnanolone dans les urines maternelles

foetus qui la métabolise premièrement en 20 α hydroxy-progestérone et que cette 20 α hydroxy-progestérone et cette prégnanolone reviennent au placenta, celui-ci retransformant la 20 α hydroxy-progestérone en progestérone qu'il libère dans le compartiment maternel où elle sera transformée en prégnanolone et prégnandiol par le foie . La prégnanolone d'origine foetale quant à elle traverse le placenta sans transformation (Voir Figure ci-contre A) .

Supposons que le foetus libère des quantités plus importantes de prégnanolone que de 20 α hydroxy-progestérone, on aura, dans la circulation maternelle, plus de prégnanolone, moins de progestérone, dans l'urine, autant de prégnandiol et moins de prégnanolone, la prégnanolone d'origine foetale ayant peu de chance de se retrouver sous cette forme dans l'urine maternelle après son passage dans le foie maternel. C'est une hypothèse possible . (Figure B) .

Par ailleurs, si la 20 α hydroxy-progestérone, libérée par le foetus, n'est pas transformée au niveau du placenta en progestérone, - le placenta libère de la 20 α hydroxy-progestérone en place de progestérone - la 20 α hydroxy-progestérone libérée sera, certes, transformée en prégnandiol que l'on retrouvera inchangé en taux, dans l'urine, mais ne peut être source de prégnanolone puisque déjà réduite en 20 α , donc baisse de la prégnanolone avec taux de prégnandiol normal dans l'urine et dans le sang maternel moins de progestérone et plus de 20 α hydroxy-progestérone ; l'on sait que la conversion 20 α hydroxy-progestérone ⟶ prégnanolone est le fait d'une enzyme à NAD très sensible aux conditions de pH , il est séduisant d'imaginer qu'une acidose par souffrance cellulaire d'origine placentaire ou foetale puisse perturber ce mécanisme et se traduire par une variation tangible dans les urines maternelles. (Figure C)

C.



Viciation possible du métabolisme

par bloc enzymatique empêchant La réoxydation de la 20β hydroxy-Progestérone en progestérone

La 20β hydroxyprogestérone ne peut être métabolisé en prégnanolone

Une autre hypothèse peut également être formulée.

Si la 20 α hydroxy-progestérone n'est pas réoxydée en progestérone par le fait d'un bloc enzymatique relatif, le rapport de la progestérone et de la 20 α hydroxy-progestérone au niveau du myomètre va être modifié, la 20 α hydroxy-progestérone étant physiologiquement moins active que la progestérone, va pouvoir apparaître alors une contractibilité anormale du myomètre qui peut être cause de l'avortement ou de l'accouchement prématuré. Ceci suppose, évidemment, que l'on croit à la théorie de " Blocage Progestéronique ". Cette hypothèse rejoint l'observation de MARGARET WIENER (1971) qui a montré que le placenta recueilli lors d'un avortement synthétise plus de 20 α hydroxy-progestérone et moins de progestérone qu'un placenta de grossesse normale.

Dans ces dernières pages nous avons tenté de présenter les causes possibles de la variation du Rapport J . Il ne s'agit que de spéculation intellectuelle, de pure hypothèse car, jusqu'à ce jour, nous n'avons pas pu réunir de preuves concluantes en faveur de l'une d'entre elles, cependant nous comptons nous y employer en étudiant, d'abord de façon comparative, le prégnandiol urinaire, la prégnanolone urinaire et la progestérone plasmatique et, quand les techniques biochimiques nous le permettrons, nous y adjoindrons l'étude de la 20 α hydroxy-progestérone et de la prégnanolone dans le sang maternel.

Le Président de la Thèse
Monsieur le Professeur JAHIER

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 25 Mai 1974.

Le Doyen
Monsieur J.B. BOUHEY

C O N C L U S I O N S

1° - L'étude du taux d'excrétion de la prégnanolone urinaire chez la femme enceinte nous a permis de confirmer d'intérêt de ce stéroïde dans la surveillance de la grossesse.

2° - Le taux de secrétion urinaire de la prégnanolone rapporté au taux du prégnandiol dans le rapport J = prégnandiol/ prégnanolone nous paraît avoir un intérêt pour le clinicien. Nous pensons que quand le rapport J sort des valeurs admises comme normales et comprises entre 3 et 6,5, il traduit l'existence d'une pathologie de la grossesse dans 95 % des cas. Il laisse craindre une évolution défavorable de celle-ci dans 20% des cas. La détermination répétée de ce rapport pendant la grossesse nous paraît donc avoir une valeur pour la surveillance et le dépistage d'une éventuelle anomalie.

3° - Le rapport semble être un indice du bien être foeto-placentaire plus fiable plus sensible que le dosage de l'estriol urinaire.

4° - Nous formulons l'hypothèse que la cause des variations du rapport J observée pendant la grossesse pourrait avoir une origine en partie foetale.

B I B L I O G R A P H I E

1 - HF ACEVEDO , Ph. D ; H.S. STRICKLER D. Sc ; JAMES GILMORE M.D. ; B.A. VELA ; EA CAMPBELL M.T. ; BETTY J. ARRAS ; AM. J. OBST and GYNEC. 102 . 6 . 1968 . 867 . 879 .

2 - DF ARCHER , R.S. MATHUR , N. WIQVIST and E. DICZFALUSY Acta Endocrinologica 66 1971 666 678 .

3 - ML BATRINOS Athènes Rev. Franc. Endocrinol. clin. 9.2.1968 .

4 - ROBERT D. BAYNTON and DONALD J. CAMPBELL clin. chimist. 15 . 190 . 96 . 1969 .

5 - J.P. BERCOVICI et P. MAUVAIS - JARVIS Ann. Endocrin. PARIS , 1079 , 31 n° 6 1111 à 1128 Revue générale 62 Réf.

6 - CHARLES E. BIRD , S. SOLOMON , N. WIQVIST and E. DICZFALUSY Biochim. Biophysic Acta 104 - 623 1965 .

7 - CHARLES E. BIRD , NILS WIQVIST , EGON DICZFALUSY and SAMUEL SALOMON 26 . 1144 . 1154 1966 .

8 - JEAN DESGRES ; R.J. BEGUE et P. PADIEU clinica chimica Acta 46 (1973) 277 - 296 .
Analyse qualitative et quantitative des 17 - oxostéroïdes et des 20 - hydroxy 21-désoxystéroïdes urinaires par chromatographie gaz - liquide et par spectrométrie de masse .

9 - E. DICZFALUSY Acta Endocr. 61 1969 649 - 664 .

10 - EBERLEIN W.R. J clin. Endocrinol. and Métab. 25 , 1101 - 1118 , 1965 .

11 - H. ERIKSSON ; J.A. GUSTAFSSON ; J. SJOVALL and K. SJOVALL Stéroids and Lipids Research 3 . 30 . 48 . 1972 .

T.R. FORBES

12 - AM. J. OBST. and GYNEC. 109 . 4 1971 584 - 587

13 - AM. J. OBST. and GYNEC. 134 1970 1184 - 1186

14 - HUHTANIEMI
Stéroids 21 - 4 1973 511 - 519

15 - O. JANNE and R. VIHKO
Acta Endocrin. 65 1970 50 - 68 .

16 - JAYASREE SEN GUPTA , SUDHANSU K. DEY and C. DEB
Acta Endocrin. 73 1973 759 - 770

17 - M.F. JAYLE
Revue Française de Gynec. Obst. 1972 67 . 2 . 3 .

18 - A.I. KLOPPER
Clin. Chim. Acta 34 1971 215 - 221 .

19 - B. LACHESE, O. CREPY et M.F. JAYLE
Clin. Chim. Acta 1963 538 - 546 .

20 - T. LAATIKAINEN and O. KARJALAINEN
Acta Endocrin. 69 1972 775 - 788

21 - T. LAATIKAINEN, J. PELTONEN and P. NYLANDER
Stéroïds 21 : 3 1973 347 - 359 .

22 - M. LEVITZ
J. Clin. Endocrinol. and Métab. 26. 773 - 777 1966.

23 - LISBOA B.P. , GOEBELSMANN V. ; and DICZFALUSY E.
Acta Endocrin. 54 467 - 472 1967.

24 - MASAO MAEYAMA and IKEMOTAM
Endocr. Jap. 14. 232 - 238 1967.

25 - MASAO MEAYAMA , HIROZA MATUOKA , YOKO TUCHIDA and YURIKO HASHIMOTO
Stéroïds 144 - 150 1969 .

26 - NAI - HSUAN CHANG SHEN , MARSHALL B. KATZMAN , FAITH ELLEN FRANCIS and RALPH A. KINSSELA, jr.
J. Lab. Clin. Med. 61 , 174, 82, 1963 .

27 - PALMER R. and ALL.
Acta Endocrinologica 53 1966 407 - 419
26 références .

28 - ROSA P.
Revue Franç. Gynec. Obst. 62 1967 9 : 437 .

29 - RUNNEBAUM B. and ALL.
Acta Endocrin. (K.b.h.) supp. 1973 48 .

30 - SJOVALL K. , SJOVALL and R. VIHKO
Stéroïds 11 : 5 1968 703 - 715

31 - SJOVALL
Ann. Clin. Research 2: 1970 409 - 413

32 - SLAWN WHITE W.R. ; MAKARSAY and A. HELMER
Stéroïds 5 suppl. II 211 1965 .

33 - SOLOMON S.
J. CLIN. Endocr. 26 1966 762
(Revue Générale - 26 réf.) .

34 - SOLOMON S.
Fetal Homeostasis : Proceedings
Vol. 3 Amsterdam Excerpta Medica 1968
Pp 69 and 93 .

35 - TELEGDY G. , J.W. WEEKS , D.F. ARCHER , N. WIQVIST , E. DICZFALUSY
Acta Endocrin. 63 1970 119 - 133

36 - TELEGDY G. , and E. DICZFALUSY
proceeding of the third international Congress of hormonal stéroïds 1971 .

37 - VAN BOGAERT E.
Gyn. Obst. 1970 t. 69 5 387 - 412

38 - VAN DE CALSEYDE J.F. ; R.J.H. SHOLTIS ; N.A. SCHMIDT and A.M.J. KUYPERS
Clinica - Chimica Acta 25 1969 345 - 349 .

39 - VAN DER MOLEN H.J.
Acta Endocrinologica 41 1962 247 - 258 .

40 - VAN LEUSDEN H.A. ; M. SIERMERINCK ; G. TELEGDY and E. DICZFALUSY
Acta Endocrin. 66 1971 711 - 719.

41 - VELA B.A. ; HF. ACEVEDO Ph. D ; E.A. CAMPBELL M.T.
AM. J. OBST. and GYNEC. 103 2 , 179 . 88 , 1969

42 - VILLEE and LORRING
Endocrinology 72 824 1963.

43 - VILLEE and DRISCOLL
Endocrinology 77. 702 1965

44 - VILLEE D. The New England Journal of Médecine
281 nº 9 1969 473 - 484 (88 références)

45 - 281 nº 10 1969 533 - 541 (151 références) .

46 - M. WIENER and S.H.G. ALLEN
Stéroïds 9 : 6 1967 567 - 582.

47 - M. WIENER and S.H.G. ALLEN
Stéroïds 12 : 2 1968 261 - 273 .

48 - M. WIENER M.A. ; R.L. FRIEDLANDER M.D.
AM. J. OBST. and GYNEC. 111, 7, 1971 942 - 946 .

49 - R. WILSON , CHARLES E. BIRD , NILS WIQVIST , S. SOLOMON and E. DICZFALUSY
J. Clin. Endocr. 26, 1155 1966 .

50 - ZANDER J.
Gestagens in Human Pregnancy Recent progress in the endocrinology of Reproduction .
Académie Press. New York 1959, 255 .

51 - ZANDER J. and RUNNEBAUM
Proceeding : II international Congress of Endocrinology
London 1964 p. 715 - 720 . Editeur Selvyn Taylor.

52 - ZANDER J. , K. HOLZMANN , A.M. VON MUNSTERMANN , B. RUNNEBAUM and W. SIEBER
Proceeding of an International Symposium Milan 4 - 6 septembre 1968.
Excerpta Médica International Congress Séries n° 183 .

53 - Proceedings oh the third international Congress of hormonal Stéroïds.
Septembre 1970 . Excerpta Médica 1971 .

ABREVIATIONS EMPLOYEES DANS LA PRESENTATION DES RESULTATS

T/S	=	terme exprimé en semaine .
Pd/Po	=	rapport Prégnandiol / Prégnanolone .
17oxo	=	17 oxo stéroïdes .
17 oh	=	17 hydroxy-stéroïdes .
Po	=	Prégnanolone .
Pd	=	Prégnandiol
E	=	Estriol .
*	=	Le chiffre marqué de * signifie qu'il s'agit du dosage des oestrogènes totaux .
P	=	Existence d'une pathologie .
FC	=	Abortus
DCD	=	Indique que l'enfant est mort .
tt	=	Traitement .
N	=	Normaux .
Acc	=	Accouchement .
Ipp	=	1 jour post partum .
HGP	=	Hyperglycémie provoquée .
BGR	=	Bassin généralement rétréci .
préma	=	Prématuré .
L.A.	=	Liquide amniotique .

Nom	TS	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oH	Po	Pd	E_3	P	
TRA...	9	FC	9,22	4,35	2,40	0,90	8,30	0,82	+	
BER...	8	DCD	11,00	16,3	4,50	1	11,70	140*	+	
TRO...	16	DCD	7,6	11,8	5,2	2,05	15,73	2,35	+	
DUB...	26	DCD	7,8	7,10	4,10	6,25	49,00	23,20	+	
BOH...	30	3430	42,5	6,7	4,20	0,4	17	11,9	o	Po = erreur ?
MOI...	27	3900	5,42	7,60	3	9,50	51,55	7,25	o	
"	36	"	10,9	10,20	4,6	6,82	74,5	14,75	o	
COR...	40	4500	2,82	18,20	2,50	20	56,54	73,30	+	
DID...	1pp	3300	7,79	5,20	7,90	2,95	23,00	6,10	+	
AND...	23	500^+	10,3	5,25	1,85	1,89	14,53	7,07	+	
	24	"	4,48	8,07	8,37	7	31,5	8,05	+	sous duphaston
VAL...	33	3475	7,2	17,34	0,34	10,64	77,45	34,80	+	avant DHA
	33	"	3,7	15,20	1,04	17,7	65,7	34,80	+	après DHA
TOS...	41	3500	3,26	11,95	3,60	13,40	43,7	67	+	
"	42	"	9,3	14,50	2,75	9,52	87,00	49	+	
TAS...	39	3200	5,39	16,90	3,15	15,87	85,65	65,7	+	
"	40	"	2,06	9,70	2,15	13,20	60,40	13,80	+	Pd↓ E_3↓ 17oxo↓ 17oH↓

Nom	TS	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oH	Po	Pd	E3	P	
PET...	23	2850/ 2900	8,8	9,45	3,75	13,35	119,35	31	+	pendant la Toxémie
	26		4,6	12,45	3,90	29,60	138,00	46	+	après (gemellaire)
GIO...	30	2850	3,45	11,5	6,5	10,45	36,15	12,30	+	
	39	"	1,3	9,85	1,90	26	36	7,8	+	
	42	"	3,45	10,75	8,10	19,45	67,10	22,5	+	
MEL...	18	2400	5,94	3,30	2,20	2,62	15,5	3,60	+	
	25	"	7,76	6,95	2,55	6,90	53,55	10,70	+	
	33	"	7,81	7,65	2,02	7,85	61	10,85	+	
THI...	24	2450	3,7	14,85	5,20	5,55	20,40	13,70	o	
	32	"	6,46	9,50	4,10	4,70	30,40	12,15	o	

Nom	T/S	Poids	Po/Pd	17ox$_o$	17oh	Po	Pd	E	P	
BAS...	14	3100	8,85	13,8	1,8	5,85	51,8	43	±	
	14	"	6,65	12,6	12,6	6,45	42,9	25,8	o	
	15	"	6,08	7,55	1,55	5,25	31,95	36,6	o	
MAV...	12	2050	7,3	7,5	3,6	1,20	8,80	0,80	+	
BAR...	8	3160	8	6,2	3,00	1,20	9,70	8	+	
THI...	4	2500	6,52	1,80	traces	0,95	6,20	18,2*	+	
"	7	"	4,3	6,60	3,20	3,50	15,15	0,4	+	
"	12	"	3,05	2,40	1,45	1,80	5,50	1,80	+	sous éthynil oestradiol et duphaston
"	13	"	7	2,30	2,05	1,20	8,40	1	+	
"	18	"	3,2	1,25	2,25	3,25	10,6	4,6	+	
"	24	"	1,40	2,70	3,10	12,10	22,1	13,25	+	
MAN...	36	3250$^+$	3	5,10	2,70	8	24	13,5	+	
"	37	"	2,5	7,10	tr.	15,12	31,4	29,40	+	
CHE...	31	1260	7,76	3,40	5,40	1,70	13,2	6,85	+	
SIM...	23	2275	9,73			3	29,2	13,6	+	
DEU...	ε	3350	10,6	5,40	2,50	0,65	6,90	120*	+	
"	19	"	13,1	7,30	3,95	1,45	19,10	6,20	+	

Nom	T/S	Poids	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P
DEU...	25	3350	4,48	9,95	4,75	9,50	42,60	10	+
"	28	"	3,9	10,85	7,10	10,5	41,80	12,25	+
"	31	"	5,2	12,95	2,10	12,55	66,25	13,50	+
"	34	"	4,7	10,30	4,60	12,70	60	17,50	+
"	40	"	3,3	18	5,20	10,90	36,70	34,80	+
SIN...	16	3700	8,4	8,65	3,05	1,80	15,20	4,40	+
GOD...	35	3960	8,41	9,25	4,40	8,20	69	31,60	+
FOU...	26	4125	14	9,70	4,30	7,50	105	16	+
FIC...	30	3760	8,05	6,88	3,82	3,04	24,60	19,1	+
PIR...	23	2925	3,03	7,60	2,90	5,06	15,35	-	+
"	24	"	2,42	6,25	3,36	8,91	21,60	21,86	+
IZA...	33	2425	7,1	9,50	0,25	5,25	37,10	19,7	+
LOU...	24	3120	8,5	14,35	6,30	4,25	36,5	10,15	+
GIN...	32	3450	2,55	18,75	8,85	19,80	50,5	26	+
NLE...	27	1700	8,14	3,70	6,00	1,85	16	8,20	+
DER...	28	2450	7,73	10	6	6,45	49,90	29,6	+
HIN...	28	2700	3	3,95	2,90	11,80	36	14,50	+

Nom	T/S	Poids	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P	
BOC...	30	2500	6,8	21,20	6,45	6,45	44	14,70	+	
VAL...	31	2000	8,3	10,05	5,40	7,80	65	12	+	
BER...	34	3200	11,46	7,70	3,40	5,20	59,7	7,60	+	
CHA...	34	4100	8,4	7,45	8,05	15,15	131,15	27,60	+	
"	35	"	6,2	5,45	6,95	16,10	100	25	+	
KEN...	28	3100	8,4	13,86	8,56	6,08	49,35	20	+	
THI...		3780	11,7	3,35	3,20	4,43	52,1	26	+	
GUE...	13	2550	2,9	9,10	5,45	5,60	16,55	0,70	+	
"	30	"	2	13,75	3,85	26,40	53,50	15,60	+	
GHI...	33	3180	15	7	traces	3,65	55,3	14,80	+	
SUB...	1pp	3300	8,76	10,26	2,08	4,25	37,25	7,50	+	
MOI...	38	3400	8,3	9,10	3,10	6,50	54,10	29	+	
"	1pp	"	11,6	-	-	2,50	30,10	470*	+	
MOU...	40	3400	7,03	8,40	2,50	9,40	66,6	49,50	+	
"	40	"	5,38	19,30	3,60	8,30	44,7	54,6	+	
CHR...	38	3150	7,31	3,80	3,40	7,95	57,40	44,50	+	

Nom	T/S	Poids	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P	
MAR...	41	3100	7,03	14,20	6,80	10,10	71,60	36	+	
DOS...	1pp	3000	7,27	14,85	3,80	3,27	23,80	3,00	+	
DEB...	42	2680	2,8	16,60	3,50	16,30	45,50	32,7	+	
PAC...	36	2800	21,6	7,30	2,56	3,26	70,30	33,75	+	
LAC...	37	3525	6,9	15,18	7,17	5,64	39,29	39,70	+	
BAS...	14	3100	8,85	13,8	1,80	5,85	51,80	43	+	
"	14	"	6,65	12,60	-	6,45	42,9	25,80	+	
"	15	"	6,08	-	-	5,25	31,95	38,6	+	
TRO...	30	3750	4,28	7,10	2,07	11,65	50,0	21,0	o	
"	23	"	7,6	-	-	4,75	36,10	7,0	o	
CZI...	1pp	1300+	11,2	6,90	traces	1,95	21,90	3,90	+	
	4pp	"	6,2	6,20	traces	3	12,70	2,50	+	
GAY...	13	FC	7,71	8,30	5,88	1,62	12,35	6,10	+	

Nom	T/S	Poids	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P	
WIL...	11	FC	8,13	21,35	5,48	2,86	23,38	0,40	+	
DOS...	17	1700	9,29	3,92	2,84	1,85	17,20	0,75	+	
BRE...	10	FC	8,2	8,10	3,85	1,20	9,90	81*	+	
"	18	"	4,8	8,10	3,25	5,45	27,10	10,5	+	
REN...	17	400	3,90	8	2,70	7,12	27,80	8,10	+	
"	20	"	6	4,5	1,05	2,90	17,40	8,45	+	
"	22	"	4,02	6,55	4,27	6,39	25,70	13,58	+	
"	23	"	2,6	5,80	4,96	7,36	19,40	22,28	+	
"	24	"	4,7	6,20	3,47	5,96	28,2	18,9	+	

Nom	TS	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P	
GEN...	36	3880	5,6	14,70	6,60	9,50	53,60	4,10	+	
NUR...	27	3080	5,09	5,40	2,20	3,90	19,80	5	+	
FOR...	26	2700	4,9	9,40	3,10	5	24,7	15,25	+	
GEN...	17	170+	5,51	7,15	4,60	5,67	31,15	6,40	+	
BON...	39	4020	4,18	8,75	5,85	16,88	48,78	35	+	
NEU...	40	3400	4,70	14,50	1,60	15,45	79,65	40,70	±	
DOU...	36	3350	3,7	6,36	4,97	7,64	28,32	32,8	+	
SED...	37	2780	6,2	13,65	2,85	12,60	78,60	41,90	+	
JUL...	37	4170	3,2	12,75	2,75	7	21,6	48	+	
MAS...	37	3700	3,6	15,40	4,20	18	65,50	49,4	+	
FRI...	37	3700	5,2	13,10	4,30	22,50	118,00	39,20	+	
BRI...	38	3600	4,12	16,60	7,35	14,60	60,20	18,50	+	
SZO...	38	2880	6,77	8,6	3,8	7,20	48,88	36,70	+	
	40	"	6,43	3,05	3,40	4,82	31,30	32,50	+	
	40	"	4,62	4,10	5,04	11,2	50,95	31,75	+	

Nom	TS	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oh	Po	Pd	E	P	
COM...	40	2880	6,58	11,16	1,86	15	98,80	43,70	+	
	40	"	3,67	16,50	2,25	14,10	51,80	33,62	+	
MOR...	24	4000	4,2	8,10	1,90	6,70	28,30	14,50	+	
PIZ...	26	3120	4	13,1	3,35	7	27,7	28,76	+	
MAR...	34	3600	3,75	13	7,30	11,15	41,91	64	+	
BOI...	24	4025	4,84	9,50	3,15	4,75	23,00	16,75	+	
SEG...	14	2340	6,04	6,60	2,90	2,45	14,80	1,70	o	
	16	"	5,08	7,70	1,60	4,10	20,85	10,20	o	
BOU...	13	3130	4,26	3,95	2,60	2,90	14,10	1,50	o	
	20	"	5,25	3,65	5,50	3,60	18,90	14,70	o	

Nom	T/S	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oH	Po	Pd	E	P	
CAR...	26	3420	6,4	6,06	1,15	3,10	19,90	3,50	o	
WAR...	21	3610	4,5	2,73	4,73	7,80	35,70	6,80	o	
BER...	30	2800	6,3	16	6	6,30	40,45	8,20	o	
DUP...	35	3600	3,53	13,35	11,14	12,05	42,54	29,35	o	
LEG...	34	2775	3,8	9	4,90	10,20	39,00	15,55	o	
HOA...	26	2560	4,1	8,10	2,60	5,75	23,90	14,20	o	
GIL...	32	3360	6,4	9,20	3,85	7,85	50,70	16,60	o	
COM...	26	2900	5,3	7,05	3,85	3,70	19,80	13,10	o	
TOT...	30	3600	4,04	5,60	2,40	13,50	54,60	25,45	o	
MOU...	26	3040	5,35	2,90	tr.	3,50	18,75	14,80	o	
GAU...	26	2960	3,27	3,80	2,50	6,10	20	48,60	o	
BAU...	40	3640	4,75	9	1,70	9	42,80	22,60	o	
	40	"	4,44	13,10	1,6	11	44,30	32,40	o	
THA...	41	3450	4,29	6,50	4,80	7,05	32,4	27,3	o	
MEL...	37	2800	3,04	8,75	4,10	14,01	42,72	44,90	o	

Nom	T/S	Poids N.	Pd/Po	17oxo	17oH	Po	Pd	E	P	
BER...	33	3100	5,6	14,4	5,30	13,80	77,50	34,30	o	
VUI...	38	2980	4,53	6,40	3,25	9,05	41,20	16,10	o	
BOR...	39	3250	4,47	17,30	3,50	16,80	70,20	29,80	o	
FLE...	38	3680	4,2	6,15	5,20	16,90	71,50	35	o	
BOR...	23	3200	4,5	8,07	2,95	2,47	11,5	6	o	
"	30	"	4,5	11,85	2,20	7,9	36	22,9	o	
TIS...	26	3790	4,5	16,85	5,60	6,20	34,90	8,30	o	
MAT...	33	3180	4,3	10,80	4,30	8,05	34,8	9,60	o	
CUR...	32	2775	4,2	10,80	3	11,70	50	20,70	o	
LAU...	27	3900	3,65	7,35	5,95	12,06	37,15	46,3	o	
"	28	"	3,08	6,60	4,40	9,85	36,04	-	o	

Dans les tableaux qui suivent sont présentés :

- La Référence du dossier
- Le Rapport Prégnandiol / Prégnanolone
- Le Résumé des données de la pathologie succédant à l'énoncé du poids de naissance de l'enfant .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
TRA...	9,22	FC	FC
BER...	11	DCD	polymalformé non pesé mort à la naissance
TRO...	7,6	DCD	infarctus placentaire + endartérite
DUB...	7,8	700g+	métrorragie - acc. à 5m.½ - DCD - Hématome basal du placenta - Réfl. achilleen = 280
BOH...	12,5	3430	grossesse normale
MOI...	5,42	3900	grossesse normale
"	10,9	"	" "
COR...	2,82	4500	3ème césar. pour BGR - L.A. teinté - Placenta vasculaire - Enf. : hernie ombilicale - Hyperandrogènie biologique .
DID...	7,79	3300	L.A. teinté - Placenta : angiopathie .
AND...	10,3	500+	Hématome rétroplacentaire
"	4,48	"	" "
VAL...	3,7	3475	Hirsutisme maternel - Hyperandrogénie biol. - L.A. teinté .
"	7,2	"	Placenta vasculaire - Enfant : hypospadias .
TOS...	3,26	3500	Toxémie gravidique
"	9,3	"	

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
TAS...	5,39	3200	Toxémie - HGP pathologique - Placenta vasculaire .
"	2,06	"	" "
PET...	8,8	2850/ 2900	Gemellaire - Toxémie - HGP pathologique
	4,6	"	
GIO...	3,45	2850	Ambiguité quant au terme , terme dépassé ?
	1,3	"	Placenta vasculaire .
	3,45		Enfant : Ictère au 3ème jour + troubles de coagulation Hémorragie méningée au 4ème jour.
MEL...	5,94	2400	Enfant hypotrophique .
	7,76	"	Placenta : discrètes anomalies dégénératives .
	7,81	"	
THI...	3,7	2450	Enfant hypotrophique - tt. au dectancyl - Placenta vasculaire .
	6,46	"	
BAS...	8,85	3100	17 ceto un peu élevé - sous dectancyl - Léger excès de liquide
	6,65	"	
	6,08	"	
MAV.	7,3	2050	IIg IVP - tt. thyroxine, dectancyl Duphaston - Acc. prém. 7mois 10jours - Placenta thrombose sous choriale .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
BAR...	8	3160	Ip - Hépatite virale en début de grossesse - tt. dectancyl - Enfant : Ictère avec Exanguinotransfusion .
THI...	6,52	2500	VIIp 3 FC 1 acc. 8mois 10jours - 1 acc. 6 mois
"	4,3	"	tt. dectancyl duphaston - Cerclage à 3 mois .
"	3,05	"	L.A. teinté à la rupture de la Poche des Eaux sans souffrance foetale pendant le travail .
"	7	"	
"	3,2	"	
"	1,40	"	
MAN...	3	3250+	Ictère cholostatique de la grossesse - Enfant mort in utéro .
"	2,5	"	
CHE...	7,76	1260	Acc. prématuré à 7 mois - Embryopathie Placenta vasculaire .
SIM...	9,73	2275	Hyperandrogénie biologique - HGP pathologique - Toxémie - Placenta vasculaire - Enfant : Hémorragie méningée .
SIM...	8,4	3700	L.A. teinté - Placenta ilots de déconnection .
GOD...	8,41	3960	Hyperthyroïdie maternelle - Placenta senescent précocement.
FOU...	14	4125	Placenta infarctus basal - Kyste trophoblastique .
FIC...	8,05	3760	Infarctus placentaire - Foyer de nécrose villositaire - Artérite par hyperplasie de la média .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
PIR...	3,03	2925	Ictère cholostatique de la grossesse - L.A. teinté -
	2,42	"	Placenta : hyperplasie de la média.
IZA...	7,1	2425	Foetus hypotrophique , malnutri .
LOU...	8,5	3120	Enfant : d ssymétrie faciale, empreinte de l'épaule.
GIN...	2,55	3450	Ant. : 2 FC - 1 acc. prématuré - Hyperandrogénie - Béance isthmique .
NLE...	8,14	1700	Ant. : 2 enfants de petit poids - Acc. à la 34ème semaine.
DER...	7,73	2450	Hémorragie et C.V. aux 2ème et 3ème trimestres .
HIN...	3	2700	Ant. : enfant de petit poids - Ictère cholostatique - Toxémie .
BOC...	6,8	2500	Hyperandrogénie biologique - Plac. artérite par hyperplasie de la média .
VAL...	8,3	2000	Toxémie gravidique - Reflexo - achill = 280 ms - Placenta vasculaire .
BER...	11,46	3200	Hyperandrogénie biol. - traité par dectancyl - L.A. teinté - Placenta artérite par hyperplasie de la média .
CHA...	8,4	4100	Ip obèse de 100kg - Toxémie
"	6,2	"	" "
KEN...	8,4	3100	Toxémie .
THI...	11,7	3780	Ant. : 1 mort né 2 FC - HGP pathol. - Placenta vasculaire .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
GUE...	2,9	2550	Hirsutisme discrète hyperandrogénie - Souffrance foetale au cours du travail .
	2	"	
GHI...	15	3180	Ant. : 2 FC 1 mort-né macéré - Reflexo-ach. 320 - Placenta vasculaire .
SUB...	8,76	3300	Toxémie - HGP pathologique - Placenta vasculaire .
MOI...	8,3	3400	Toxémie - HGP pathologique - Placenta vasculaire .
"	11,6	"	Excès de liquide - L.A. teinté .
CHR...	7,31	3150	Ant. : acc. prématuré - Excès de liquide - L.A. teinté .
MAR...	7,03	3100	Mère : cardiopathie - Enfant : gros rein - L.A. teinté - Hyperandrogénie.
DOS...	7,27	3000	Utérus double - Placenta : stigmate de terme dépassé - Hyperandrogénie .
DEB...	2,8	2680	Tabagisme - Hypotrophie foetale .
PAC...	21,6	2800	Diabétique traité par glucophage - Toxémie - Césarienne 8mois 10 jours .
LAC...	6,9	3525	Toxémie .
TRO...	4,28	3750	III pare - premier mort in utero - Grossesse normale .
	7,60	"	Grossesse très surveillée mais normale .
CZI...	11,2	1300+	Métrorragie au 3ème mois - Acc. prématuré à 6mois½.
"	6,2		Mort-né .
GAY...	7,71	FC	FC. à 4 mois - Foetus non pesé - Placenta 200g.
WIL...	8,13	FC	FC à 2 mois ½ .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
DOS...	9,29	1700	8 enfants prématurés, dont 1 seul vivant - DCD 20' après la naissance .
BRE...	8,2	FC	DCD 4 mois - Hématome rétroplacentaire .
"	4,8	"	2ème dosage sous tt. hormonal .
REN...	3,90	400+	Métrorragies et contractions utérines depuis le 3ème mois.
"	6	"	Hématome rétroplacentaire (400 g.)
"	4,02	"	Enfant vivant pendant 5 minutes .
"	2,6	"	
"	4,7	"	
GEN...	5,6	3880	Obèse - Toxémie - HGP pathologique .
NUR...	5,09	3080	Métrorragie à 6 mois - Infection urinaire de la grossesse.
FOR...	4,9	2700	Utérus bifide (2 opérations plastiques) .
GEN...	5,51	170+	Ant. : 3 FC , 2 acc. normaux - Foetus DCD macéré - Placenta dégénératif .
BON...	4,18	4020	Pyélonéphrite - HGP pathologique - Toxémie - Excès de liquide .
NEU...	4,70	3400	Toxémie gravidique minime .
DOU...	3,7	3350	Bronchite asthmatiforme .
SED...	6,2	2780	Métrorragie du 1er trimestre - Hypotrophique .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
JUL...	3,2	4170	Déclanchement pour terme dépassé - Infarctus marginaux du placenta .
MAS...	3,6	3700	HGP pathologique - Placenta vasculaire .
FRI...	5,2	3700	Père de la Femme : diabétique - Placenta Vasculaire
BRI...	4,12	3600	HGP pathologique - Hyperandrogénie biologique - Placenta : lésions dégénératives.
SZO...	6,77	2880	Placenta : altérations dégénératives marquées - Enfant hypotrophique
"	6,43	"	
"	4,62	"	
COM...	6,58	2880	Déclanchement pour terme théorique dépassé .
"	3,67	"	Placenta : discrets stigmates de chorio-amniotite .
MOR...	4,2	4000	Toxémie .
PIZ...	4	3120	Toxémie .
DAR...	3,75	3600	Toxémie .
BOI...	4,84	4025	HGP pathologique - Infection urinaire .
SEG...	6,04	2340	Placenta praevia latéral .
	5,08	"	

NOM	Pd/Po	POIDS	Pathologie
BOU...	4,26	3130	HGP pathologique
"	5,25		
CAR...	6,4	3420	HGP pathologique - Toxémie .
WAR...	4,5	3610	Menace d'acc. prématuré à 4 mois (Rickettsia Mooseri +) - Toxémie à 6 mois ½ .
BER...	6,3	2800	Hyperandrogénie biologique - tt. dectancyl - Enfant hypotrophique .
DUP...	3,53	3600	Diabète insulinodépendant bien équilibré - Placenta vasculaire .
LEG...	3,8	2775	Menace d'accouchement prématuré à 7 mois.
HOA...	4,1	2560	Métrorragie à 5 mois - Placenta praevia ? possible sur échotomographie .
GIL...	6,4	3360	Césarienne pour BGR .
COM...	5,3	2900	Césarienne pour antécédent de césarienne pour " x " .
TOT...	4,04	3600	Grossesse normale .
MOU...	5,35	3040	Syndrome douloureux pelvien .
GAU...	3,27	2960	Contractions utérines à 5 mois (Vaginite) .
BAU...	4,74	3640	Grossesse normale .
"	4,44	"	
THA...	4,29	3450	Grossesse normale .

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
MEL...	3,04	2800	Grossesse normale .
BER...	5,6	3100	Rubéole en début de grossesse.
VUI...	4,53	2980	Grossesse normale - Traitée pour stérilité .
BOR...	4,47	3250	Grossesse normale - Antécédent de mort néonatale 17 ceto ↗
FLE...	4,2	3680	Grossesse normale .
BOR...	4,5	3200	Hépatite virale à 2 mois ½ - Placenta vasculaire .
"	4,5	"	
TIS...	4,5	3790	Placenta vasculaire .
MAT...	4,3	3180	Hyperandrogénie traitée par dectancyl - 17 oxo 17,9 ⟶ 10,80 Placenta vasculaire .
CUR...	4,2	2775	Placenta vasculaire .
LAU...	3,65	3900	Toxémie gravidique - Placenta vasculaire .
"	3,08	"	
MOU...	7,03	3400	L.A. teinté - Souffrance foetale avant le travail - Hydramnios .
	5,38	"	

NOM	Pd/Po	Poids	Pathologie
DEV...	10,6	3350	L.A. teinté - Souffrance foetale avant le travail .
"	13,1	"	
"	4,48	"	
"	3,9	"	
"	5,2	"	
"	4,7	"	
"	3,3	"	

NOM	T/S	Pd/Po	Pd	Po	EIII	Pathologie
MOU...	13	8,27	9,10	1,10	1,10	F.C. à la 13ème semaine - Foetus de 500 g.
CHA...	34	8,4	131,15	15,15	27,6	Obèse - Toxémie
"	35	6,2	100	16,10	25	
VIT...	18	7,8	12,30	1,60	0,90	F.C.
FRE...	10	2,50	4,50	1,50	0,10	F.C.
ROU...	26	>10	3,20	traces	0,40	F.C. - Foetus pesant 575 g - Décès en 15 minutes Abcès du placenta .
IVA...	8	8,4	21,10	2,50	609*	F.C. - Placenta présentant des altérations de type pseudo-molaire .
HAG...	20	5,6	27,05	4,75	10,90	Sous traitement progestatif 17oxo : 17,60 DHA = 4,40 F.C.
TRU...	15	4,2	6,40	1,50	0,25	Mole Hydatiforme .

ANNEXE

TECHNIQUE DE DOSAGE EN ROUTINE DU 5β PREGNANE-3α,20α-DIOL ET DE LA 3α HYDROXY-5β PREGNANE-20-ONE (PREGNANOLONE).

A - EXTRAIT URINAIRE

La prise d'essai d'urines est choisie en fonction de l'âge de la grossesse :

+ 15 ml pendant le 1er trimestre

+ 10 ml pendant le 2ème trimestre

+ 5 ml pendant le 3ème trimestre

1° - Hydrolyse

Cet échantillon urinaire est ajusté à pH 5,20 avec de l'acide acétique et on ajoute 1/10 en volume de tampon acétate de sodium 0,1 M, acide acétique, pH 5,20 et 1000 unités/ml de β-glucuronidase (suc d'Hélix Pomatia). Le mélange est laissé au moins 18 h au bain-marie à 37°C.

2° - Extraction

A l'hydrolysat, on ajoute une quantité d'étalon interne (épicoprostanol) qui est également fonction de l'âge de la grossesse :

- 100 µg pendant le 1er trimestre
- 150 µg pendant le 2ème trimestre
- 200 µg pendant le 3ème trimestre.

Après avoir ajouté également 1 g de NaCL, on extrait par 60 ml d'un mélange éther éthylique - éthanol 4 V/1 V pendant 5 minutes sur agitateu à va-et-vient. La phase organique est ensuite lavée 2 fois par 10 ml de soude 1N et trois fois par 10 ml d'eau distillée. L'extrait est ensuite séché sur sulfate de sodium anhydre et filtré.

3° - Formation des dérivés silylés et chromatographie en phase gazeuse(GLC)

Après évaporation du solvant à 50°C sous pression réduite, l'extrait est transféré dans un tube et parfaitement séché à 40°C sous courant d'azote. Pour la formation des dérivés silylés, le résidu sec est repris par 20 µl de pyridine, 10 µl de triméthylchlorosilane (TMCS) et 70 µl de N,O-bis (triméthylsilyl) - trifluoro-acétamide (BSTFA) et le mélange est laissé

0,5 à 1, 5 µl de l'extrait sont ensuite injectés dans le chromatographe à détection par ionisation de flamme, les conditions chromatographiques étant les suivantes :

colonne de 3,30 m pour 3 mm de diamètre intérieur, remplie de support imprégné au taux de 1% en poids de la phase stationnaire OV ou OV 17.

température de la chambre d'injection : 255°C

température des détecteurs : 275°C

débit gaz vecteur : environ 30ml/mn

débits respectifs de l'air et de l'hydrogène : 250 à 25 ml/mn

programmation de température : de 230 à 250°C à 1,2°/mn

l'identification des pics chromatographiques a été confirmée par spectrométrie de masse.

B - SOLUTION DE REFERENCE

Une solution standard contenant 100 µg de prégnandiol, 100 µg de prégnanolone et 100 µg d'étalon interne (épicoprostanol) dissouts dans 20 ml d'H_2O distillée est préparée pour chaque série de 15 à 20 dosages urinaires. Elle subit les mêmes traitements, hydrolyse, extractions etc... que les échantillons urinaires et permettra d'établir les coefficients de réponse en GLC des deux stéroïdes pour la quantification.

C - METHODE DE CALCUL : EXEMPLES D'APPLICATION

Connaissant le coefficient de réponse CR de chaque stéroïde dans la solution de référence, connaissant par ailleurs avec précision la quantité d'étalon interne (Qe) ajoutée à la solution étudiée, la quantité de chaque stéroïde (Qi) présente dans cette solution est donnée par la

la formule suivante :

$$\underset{(\mu g)}{Qi} = \underset{(\mu g)}{Qe} \times \frac{1}{CR_2} \times CR_1$$

: CR_1 = coefficient de réponse dans solution de référence

CR_2 = coefficient de réponse dans solution inconnue

L'expression finale des résultats est donnée dans la relation suivante :

$$\underset{(mg/24h)}{Q} = \underset{(\mu g)}{Qi} \times \frac{\Delta}{a} \times 10^{-3}$$

avec Δ = volume des urines de 24 h

a = volume de l'échantillon urinaire analysé

A titre d'exemple, nous avons mentionné dans le tableau suivant les résultats obtenus sur deux urines U1 et U2 en effectuant les dosages en double, chaque essai étant quantifié sur 2 colonnes différentes OV 1 et OV 17. Pour chaque urine enfin, nous avons ajouté dans un des deux essais, au début de la manipulation, une quantité connue de prégnanolone afin de pouvoir apprécier le pourcentage de récupération de ce stéroïde et la spécificité de son dosage.

ES	ESSAIS	PREGNANOLONE ajoutée (μg)	Qi (μg) PREGNANDIOL		Qi (μg) PREGNANOLONE	
			OV 1	OV 17	OV 1	OV 17
	1	0	108	118	41	47
	2	50	111	119	87	99
	1	0	277	261	49	43
	2	50	289	277	101	92

A l'examen de ce tableau, il apparaît que cette technique simple permet

d'obtenir d'une part une bonne reproductibilité d'analyse (variations quantitatives inférieures à 10% d'un essai à l'autre et d'une colonne à l'autre), et d'autre part un rendement global d'extraction très satisfaisant (>95% pour la prégnanolone ajoutée).

(METHODE MISE AU POINT DANS LE LABORATOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PADIEU FACULTE DE MEDECINE DE DIJON).